Anämie bei Tuberkulose, Häufigkeit und Behandlung in den Jahren 1961 - 1970 und die darüber in der Literatur niedergelegten Anschauungen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Reinhold Heinrich Eckhardt
aus Euskirchen

Bonn 1980

Anämie bei Tuberkulose, Häufigkeit und Behandlung in den Jahren 1961 - 1970 und die darüber in der Literatur niedergelegten Anschauungen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Reinhold Heinrich Eckhardt
aus Euskirchen

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. H. K. Schwabe

2. Gutachter: Prof. Dr. G. Veltman

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.1980

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn

Direktor: Prof. Dr. H. J. Dengler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Druckerei Schwarzbold, Witterschlick

Meinen Eltern gewidmet

INHALT

I. Einführung
1. Aufgabe der Arbeit
2. Geschichtlicher Rückblick

II. Morphologische Vorbemerkungen
1. Blutmenge und Blutzusammensetzung
2. Blutbildungsfaktoren und -regulationen
3. Hämoglobinsynthese
4. Hämoglobinabbau

III. Blutparameter
1. Definition der gebräuchlichen Meßgrößen
2. Hämoglobinbestimmungsmethoden
3. Definition des Anämiebegriffs

IV. Einteilung der Anämien

V. Anämien bei chronischen Infekten und Systemerkrankungen
1. Die Eisenabsorption beim Infekt
2. Die Rolle des Eisens

VI. Anämie bei Tuberkulose
1. Die Rolle des Kobalt
2. Eisenbindungskapazität bei Lungentuberkulose
3. Die Rolle der Folsäure und des Vitamin B_{12} bei Tuberkulose
4. Anämie durch Chemotherapie der Tuberkulose
5. Veränderungen des peripheren Blutbildes und des Knochenmarks unter Chemotherapie

VII. Therapie der Anämien bei Tuberkulose in der Literatur mit Ergebnissen

VIII. Kasuistik
1. Beschreibung des Krankengutes
2. Ergebnisse der Kasuistik
3. Diskussion der Ergebnisse

IX. Zusammenfassung

X. Literaturverzeichnis

XI. Lebenslauf

I. Einführung

In der vorliegenden Arbeit soll der Zusammenhang zwischen der Tuberkulose und der Anämie anhand der für den Zeitraum 1961 - 1970 vorliegenden Krankheitsfälle der Medizinischen Klinik der Universität Bonn dargelegt werden.
Eine weitere Aufgabe der Arbeit ist ein Vergleich der Ergebnisse mit der in diesem Zeitraum erschienenen Literatur.

Bevor wir zu einer Beurteilung der aufgetretenen Anämiefälle übergehen können, muß der Anämiebegriff als solcher und die verschiedenen gebräuchlichen Blutparameter definiert werden.

Schon bei den alten Griechen, speziell bei HIPPOKRATES, wird auf eine ungeklärte "Bleichsucht" bei ausgezehrten und chronisch Kranken hingewiesen. Als Therapie wurde mit unterschiedlichem Erfolg eisenhaltiges Wasser, vor allem bei verwundeten Kriegern, angewandt.
Im 17. Jahrhundert ließ SYDENHAM blutarme Kranke Äpfel essen, in die er mehrere Tage lang Eisennägel gesteckt hatte.
Im Jahre 1838 schreibt BAUMGÄRTNER in seinem Buch über Krankenphysiognomik, daß es sich bei der beschriebenen "Bleichsucht" um einen Mangel an rotem Blutfarbstoff handeln müsse. Zur Therapie legte man rostige Nägel in Wein, trank dieses Gebräu oder spickte Äpfel mit Nägeln. Diese bildeten einen blauen Hof im Fruchtfleisch des Apfels, bestehend aus - wie heute bekannt ist - einer Verbindung von Eisen und Vitamin C.
Zur Entstehung der Bleichsucht gab es viele Therorien. So glaubte HAJEM an eine tuberkulöse Disposition, HÖSSLIN an verborgene Blutverluste, NOTHNAGEL an Verstopfung und Darmfäulnis. NÄGELI, der führende Hämatologe um das Jahr 1930, dachte an eine Störung der

inneren Sekretion, besonders an eine Funktionsschwäche der Ovarien, da, wie auch bei BAUMGÄRTNER bereits zu lesen ist, die Regelblutung bei bleichsüchtigen Frauen öfters ausfalle.

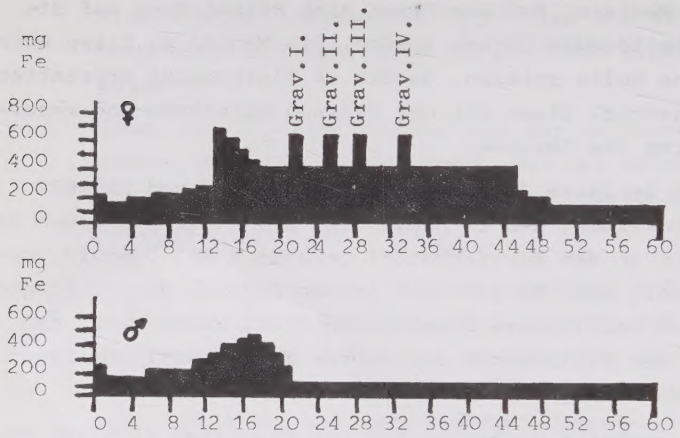
MORAWITZ schreibt im Jahre 1926 im Handbuch der inneren Medizin, daß das Eisen eine Reizwirkung auf die blutbildenden Organe ausübe. Ein Mangel an Eisen könne keine Rolle spielen, da die an Bleichsucht Erkrankten ebensoviel Eisen mit der Nahrung aufnehmen und resorbieren wie Gesunde.

Erst Im Jahre 1936 gelang es HEILMEYER und PLÖTNER zu beweisen, daß im Blutplasma der Bleichsüchtigen das nicht an den Blutfarbstoff gebundene Eisen enorm vermindert war. Da man auch in den Organen dieser Kranken enorm verminderte Eisenmengen fand, wurde klar, daß bei der Bleichsucht ein echter Eisenmangel vorliegen müsse.

Das gehäufte Auftreten bei der Frau ließ sich nun erklären:
In der Zeit zwischen dem 16. und 19. Lebensjahr kommt es bei der Frau zur ersten Menstruationsblutung und damit zu Blut- bzw. Eisenverlust. Später sind es besonders die Schwangerschaften und die Geburten, die einen erheblichen Eisenverlust mit sich bringen.
Es wurde festgestellt, daß es bei der Geburt zum Verlust etwa 1/2 g Eisens bei der Mutter kommt. Mit dem eben gesagten ist eine von vielen möglichen Erklärungen dafür gegeben, warum die Frau weniger Blutfarbstoff besitzt als der Mann und warum der Eisenbedarf pro Tag bei der Frau höher ist.
Während der Mann mit 0,3 - 0,5 mg Eisen pro Tag auskommt, braucht die Frau 1 - 2 mg Eisen täglich.
Bei jeder Menstruation verliert die Frau 30 - 50 mg Eisen zusätzlich.

Über den unterschiedlichen Eisenbedarf in Abhängigkeit vom Lebensalter gibt die Abbildung nach HEILMEYER einen Überblick:

Berechneter Eisenbedarf bei Frau und Mann vom 1. - 60. Lebensjahr



(aus: L. HEILMEYER: Altes und Neues vom Eisenstoffwechsel, MMW 17/1965, 807).

II. Morphologische Vorbemerkungen

1. Blutmenge und Blutzusammensetzung

Beim gesunden Erwachsenen beträgt das Gesamtblutvolumen etwa 6 - 8 % des Körpergewichts, entsprechend einer absoluten Menge von durchschnittlich 3800 cm^3 (bei Frauen) und 5000 cm^3 (bei Männern). Die zirkulierende Blutmenge wird heute in der Klinik meist mit Isotopenmethoden gemessen, am häufigsten durch Markierung der Erythrocyten mit $Chrom^{51}$. Dabei erhält man zunächst nur das zirkulierende Erythrocytenvolumen. Um aus diesem Volumen die gesamte zirkulierende Blutmenge zu berechnen, ist es erforderlich, das Verhältnis von Erythrocyten- zu Plasmavolumen zu kennen. Dieses Verhältnis wird durch Zentrifugieren des ungerinnbar gemachten Blutes in einer in 100 Teilstriche unterteilten Kapillare, dem sogenannten Hämatokrit, bestimmt.

Normalwerte:

Beim Mann:	54 % Blutflüssigkeit und 46 % Blutkörperchenvolumen
Bei der Frau:	58 % Blutflüssigkeit und 42 % Blutkörperchenvolumen

Mit dem so gefundenen Hämatokritwert kann auch das Volumen des einzelnen Erythrocyten bestimmt werden nach der Formel

$$\text{Erythrocyteneinzelvolumen} = \frac{\text{Ery-Gesamtvolumen}}{\text{Zahl der Erys in } mm^3}$$

Normalwert: 75 - 90 μm^3.

Diese Zahl dient wiederum zur Errechnung der Erythrocytendicke, die bei verschiedenen Blutkrankheiten Schwankungen unterworfen ist.

a) Blutplasma und Blutserum

Zentrifugiert man normales Blut, so erhält man als Überstand zum bereits beschriebenen Hämatokrit das Blutplasma, entzieht man diesem das noch vorhandene

Fibrinogen, so erhalten wir das Blutserum.
Die Färbung des Plasmas ist zum größten Teil auf Farbstoffe zurückzuführen, die aus dem Zerfall des roten Blutfarbstoffs hervorgehen. So gibt die Plasmatingierung oft schon wichtige Hinweise auf die Art der bestehenden Anämie. So ist zum Beispiel bei Anämien mit erhöhtem Blutzerfall (hämolytische Anämien) der Farbstoffgehalt des Serums wesentlich erhöht, während er bei Anämien mit verminderter Hämoglobinbildung (hypochrome Anämien) vermindert ist. Er wird photometrisch (bei 430 mμ) gemessen, wobei der Extinktionskoeffizient E bei Schichtdicke 1 cm normalerweise 0,6 bis 1,0 beträgt, oder man bestimmt den Bilirubingehalt (normal 0,7 bis 1,2 mg%).
Bei anderen Erkrankungen des Blutes spielen Veränderungen der Bluteiweißkörper, von denen man normalerweise 6,5 bis 8 g in 100 cm^3 im Plasma findet, eine Rolle. Sie werden im RES, vor allem in Leber und Milz, in den Lymphknoten und im Knochenmark gebildet. Die Aufgaben der Bluteiweiße, auf die im Rahmen der Arbeit nicht weiter eingegangen werden soll, liegen in der Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes im Blut und des Plasmavolumens (vorwiegend Albumine), im Transport der verschiedenen körpereigenen und -fremden Stoffe, z.B. auch vieler Arzneimittel (vorwiegend Albumine, ß - Globuline), der Bereitstellung von Immunglobulinen (γ-Globuline), Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen u.a.), blutdruckregulierenden Stoffen (Hypertensinogen) und anderem. Globulinvermehrungen treten besonders häufig bei Infekten auf und gehen stets mit einer relativen bzw. absoluten Verminderung der Albuminfraktion einher.
Zur Trennung der Bluteiweißkörper verwendet man heute die sogenannte Papierelektrophorese, bei der man die unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit

im elektrischen Feld ausnutzt.
Eine weitere klinisch wichtig gewordene Auftrennungsmethode stellt die Immunelektrophorese nach GRABAR und WILLIAMS dar.
Die Immunglobuline des menschlichen Serums sind Abwehrstoffe, die gegen Bakterien, Viren und andere Antigene gerichtet sind. Sie zerfallen nach internationaler Übereinkunft in 3 Klassen, die als IgG, IgA und IgM bezeichnet werden.
Sie sind in jedem Normalserum, abgesehen vom Serum Neugeborener, deren Globulinfraktionen erst im 4. - 6. Monat post partum gebildet werden und erst im 12. Lebensjahr den Normalwert eines Erwachsenen erreichen, nachzuweisen. Bildungsort der Immunglobuline ist das Knochenmark (Plasmazellen) und das lymphoretikuläre System.
Eine weitere wichtige klinische Untersuchungsmethode, die größtenteils auf pathologischen Verschiebungen der Bluteiweißkörper beruht, ist die Messung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), bei der (nach WESTERGREN) die Strecke in mm gemessen wird, welche die Blutkörperchen in der Zeiteinheit absinken. Als Normalwerte gelten bei Männern in der ersten Stunde bis 5 mm, in der zweiten Stunde bis 10 mm, bei Frauen bis 10 mm, bzw. bis 20 mm. Eine Senkungsbeschleunigung findet sich bei allen entzündlichen Prozessen, Tumoren und Krankheiten, die mit einer Verschiebung der Plasmakolloide einhergehen.
Anämien führen ebenfalls zu einer, meist allerdings nur geringfügigen Zunahme der BSG, während Polycythämien und Polyglobulien eine Verlangsamung der BSG bewirken.

b) Die Erythrocyten

Normalwerte:

Beim Mann: 4,5 - 6 Mill. / mm^3

Bei der Frau: 4,0 - 5 Mill. / mm^3.

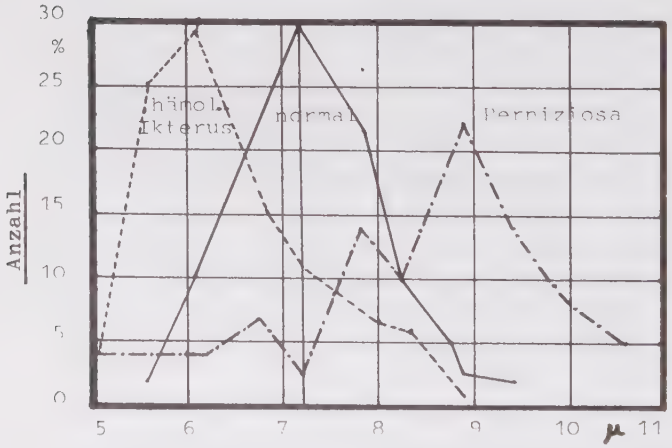
Durchschnittliche Dicke: 2 - 2,5 μ.

Durchschnittlicher Durchmesser: 7,2 μ.

Sphärischer Index (Verhältnis des Durchmessers zur Dicke): 0,3.

Die roten Blutkörperchen stellen sich bei der Färbung nach PAPPENHEIM als runde, rötliche, in der Mitte beidseitig eingedellte Scheibchen dar. Die oben angegebenen Normalwerte können unter pathologischen Verhältnissen (Eisenmangelanämie, hämolytischer Ikterus, Anämia perniciosa etc.) erheblich schwanken, wie die folgende Tabelle zeigt:

Price-Jones-Kurven eines hämolytischen Ikterus (mikrocytäre Anämie), eines Gesunden und einer perniziösen Anämie (megalocytäre Anämie)



(aus: H.BEGEMANN, L. HEILMEYER und H.G. LASCH: Blut und Blutkrankheiten, in: Innere Medizin, Bd. 1, 3.Aufl., Springer-Verlag 1971, 349).

Wir finden z.B. bei vielen Anämien eine Vergrößerung der Erythrocyten, die als Makrocytose, oder einer Verkleinerung, die als Mikrocytose bezeichnet wird. Der Gipfel der Verteilungskurven verlagert sich dementsprechend nach rechts oder links. Eine Veränderung des Erythrocytendurchmessers wird als Anisocytose bezeichnet, die wir bei fast allen Anämien finden. Eine Verformung der Erythrocyten, die immer auf eine Zellbildungsstörung hinweist, bezeichnet man als Poikilocytose. Eine besonders ausgeprägte Form der Poikilocytose wird als Schizocytose bezeichnet.

Eine Sonderform der Makrocyten, die Megalocyten, die in der Regel oval, prall mit Hämoglobin gefüllt und nicht polychrom sind, findet man bei der Perniciosa und verwandten Anämien. Bei hämolytischen Anämien findet man häufig neben der Änderung der Zelldurchmesser eine Zu- oder Abnahme der Zelldicke. Nähert sich die Zellgestalt der Kugelform, sprechen wir von Mikrosphärocytose. Bei Abweichungen der Erythrocyten von der Kreisform können Eliptocyten, Sichelzellen usw. entstehen.

Bei abnehmendem Farbstoffgehalt, wobei in Extremfällen nur noch die Peripherie der Zellen mit Farbstoff gefüllt ist, entstehen Anulocyten oder Pessarformen. Ist zusätzlich ein kreisförmiger Bezirk des Zellzentrums mit Hämoglobin gefüllt, so werden diese Zellen wegen ihres Aussehens als Schießscheiben- oder Kokardenzellen (Target-cells, Mexican-hat) bezeichnet. Diese Formen findet man vor allem bei den sogenannten Mittelmeeranämien. Enthalten die Erythrocyten nachweisbar Eisengranula, spricht man von Siderocyten, die vor allem bei schweren hämolytischen Anämien (z.B. nach Milzexstirpationen), Bleivergiftungen und der perniciösen Anämien angetroffen werden.

Will man sich einen Überblick über den Erythrocytenumsatz oder die Erythrocytenneubildung verschaffen, so bietet sich die Auszählung der Reticulocyten an.

Hierbei handelt es sich um jugendliche Erythrocyten, in deren Cytoplasma man noch Reste der sogenannten Substantia granulofilamentosa (der ursprünglichen basophilen cytoplasmatischen Substanz) nachweisen kann. Normalerweise finden sich 10 ‰ Reticulocyten im peripheren Blut. Da bekannt ist, daß diese Zellform die Substantia granulofilamentosa nach 1 - 2 Tagen verliert, ergibt sich daraus eine Erythrocytenlebensdauer von etwa 100 Tagen.
Abgesehen von der Bestimmung der Erythrocytenzahl ist klinisch relevant die Messung des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin). Es bieten sich hier zwei Methoden an:

1.) Methode nach SAHLI (Umwandlung des Hämoglobins in salzsaures Hämatin und Messung der Farbintensität),

2.) Messung der Farbintensität mit dem Zeiss'schen Hämometer.

Die früher gebräuchliche Mengenangabe in Prozent des Normalen wird heute zugunsten der absoluten Mengenangabe in Gramm Hb auf 100 cm^3 Blut verlassen. Durch diese neue Nomenklatur ist die alte Angabe des Färbeindex nicht mehr möglich und wird auch in der vorliegenden Arbeit nicht mehr verwandt. Statt dessen wird heute der mittlere Hb-Gehalt des Einzelerythrocyten (Hb_E) angegeben. Man erhält diesen Wert, indem man den Hb-Wert in Gramm-Prozent mit dem Faktor 10 multipliziert und durch die Erythrocytenzahl in Millionen dividiert.
Der Normalwert (Hb_E) eines normalen Mannes liegt etwa bei 32 $\gamma\gamma$, die Schwankungsbreite zwischen 30 und 34 $\gamma\gamma$. Liegt dieser Wert unter 30, sprechen wir von Hypochromie (z.B. bei der Eisenmangelanämie), liegt er über 34, von Hyperchromie (z.B. bei der perniciösen Anämie).

2. Blutbildungsfaktoren und -regulationen

Die wichtigsten Bestandteile zum Aufbau der Blutzellen sind das Eiweiß und die Aminosäuren. Diese Bausteine können auch bei eiweißarmer Ernährung oder im Hungerzustand aus den Körperdepots zur Verfügung gestellt werden. Im entgegengesetzten Falle wirkt sich bei allen Anämien eine eiweißreiche Kost und anabole Hormone günstig aus. Der wesentliche Bestandteil des Hämoglobins, das Eisen, kann jedoch unter pathologischen Verhältnissen (z.B. bei großen Blutverlusten) nicht in genügender Menge bereitgestellt werden. Die zentrale Stellung des Eisens ergibt sich schon aus der Tatsache, daß den 2000 bis 3000 mg Eisen, die im Hämoglobin enthalten sind, nur etwa 1500 - 2000 mg Eisen für alle übrigen Körperzellen gegenüberstehen. Mit der Nahrung werden täglich nur wenige mg Eisen resorbiert, so daß ein Blutverlust vom Körper nicht voll hinsichtlich des Eisenbedarfs kompensiert werden kann. Es werden aus diesem Grunde an verschiedenen Stellen des Körpers, vor allem in Leber und Milz, Eisendepots angelegt, in denen das Eisen an einen Eiweißkörper, das Apoferritin, gebunden ist und mit dem es einen neuen Komplex, das Ferritin, bildet. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, scheidet der Organismus Eisen nur in Spuren aus. Der gesunde Mann befindet sich normalerweise im Eisengleichgewicht und ist kaum auf eine Eisenzufuhr angewiesen im Gegensatz zur Frau, die durch Menstruation, Gravidität und Lactation Eisenverluste erleidet. Der Organismus schützt sich vor einer Überschwemmung mit Eisen dadurch, daß die Darmwand nur solange Eisen resorbiert, bis die Depots aufgefüllt sind. Ist diese Regulation gestört, entsteht das Bild einer Hämochromatose.

Eisen ist nicht nur in der Depotform, sondern auch in der Blutbahn an einen Eiweißkörper gebunden,

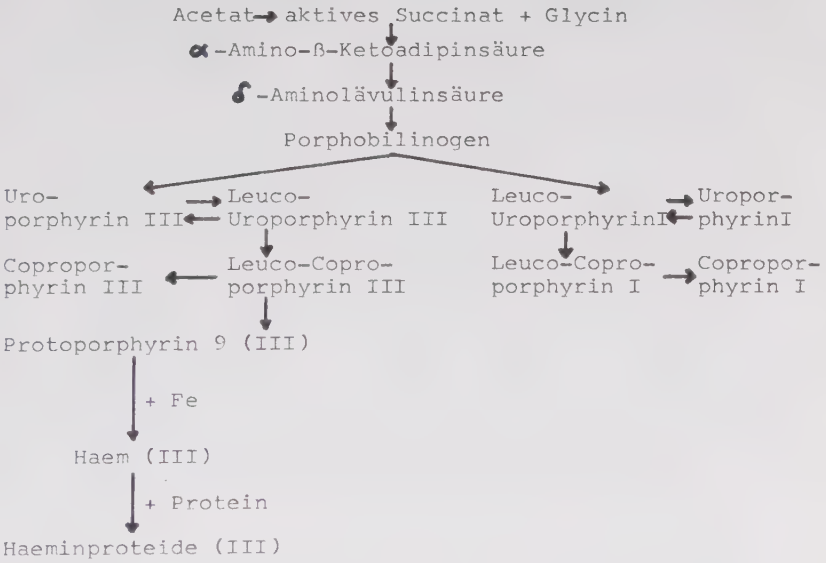
der als Transferrin bezeichnet wird. Die Bestimmung des Plasmaeisens nach HEILMEYER und PLÖTNER hat sich zur Bestimmung von Eisenstoffwechselstörungen bewährt. Man findet Normalwerte von 120 γ / 100 cm^3 Plasma beim Mann und von 90 γ / 100 cm^3 Plasma bei der Frau.

Wie in einem späteren Teil der Arbeit noch ausführlicher erläutert wird, werden bei der Blutbildung eine Reihe von Vitaminen zum Aufbau der Blutkörperchen benötigt, unter ihnen die Folsäure, das Vitamin B_6 und B_{12} (zum Aufbau des Pyrrolringes bei der Hämoglobinbildung), das Nikotinsäureamid und das Vitamin C. Auslösende Reize zur Erythrocytenneubildung sind ebenfalls Sauerstoffmangel und Blutverluste. Gesteuert wird die Blutbildung vom Diencephalon, das über bestimmte Nervenbahnen einen Reiz zur Ausschüttung eines knochenmarkwirksamen Hormons, des sogenannten Erythropoietins ausübt. Es handelt sich hierbei um ein Glykoproteid mit einem Molekulargewicht von 30.000, das in der α_2-Globulinfraktion des Serums wandert. Hauptbildungsorte sind die Nieren sowie extrarenal in der Leber. Auch bestimmte Tumoren können diesen Wirkstoff bilden. Er wirkt wahrscheinlich direkt auf die Proliferation der Stammzellen. Experimentell findet sich eine Steigerung der Erythropoietinausschüttung nach Gabe von Phenylhydrazin.
Man findet also einen erhöhten Erythropoietinspiegel bei allen Anämien, wenn der Hämoglobingehalt unter 8 g/% abfällt.
Neben der Wirkung des Erythropoietins haben die Hormone der Schilddrüse, Hypophyse, Nebennieren und der Sexualdrüsen einen Einfluß auf die Erythropoese, so wird sie z.B. von Androgenen stimuliert und von Östrogenen gehemmt. Weiterhin haben Glukocorticoide, das Wachstumshormon STH und das Thyroxin über eine erhöhte Reticulocytenausschüttung eine stimulierende Wirkung.

3. Die Hämoglobinsynthese

Die Aufbauvorgänge des Hämoglobins konnten mit Hilfe von Isotopenuntersuchungen (N^{15}, C^{14} und Fe^{59}) geklärt werden. Die Hämsynthese erfolgt in den Erythroblasten und in geringem Maße in den Reticulocyten. Als Aufbaustoffe dienen Glycin und aktives Succinat. Die Biosynthese vollzieht sich über die δ-Aminolävulinsäure zum Porphobilinogen und von diesem zum Uro- und Protoporphyrin, wie die folgende Abbildung veranschaulicht:

Schema der Hämsynthese



(aus: H. BEGEMANN, L. HEILMEYER und H.G. LASCH: Blut und Blutkrankheiten, in: Innere Medizin, Bd. 1, 3. Aufl., Springer-Verlag 1971, 353).

Für die Hb-Synthese ist die Anwesenheit von Kupfer, von Pyridoxin und Folsäure, wie später noch ausführlich erläutert wird, notwendig.
Auch ist ein Ferment gefunden worden, welches den Einbau des Fe-Atoms in das Protoporphyrin bewirkt, die sogenannte Hämsynthetase. Dieses Ferment wird durch verschiedene Gifte (Blei, Zyanid, Fluoride und Kohlenmonoxyd) gehemmt, durch reduzierende Stoffe (Ascorbinsäure und Glutathion) aktiviert.
Für die normale Hb-Synthese ist die gleichmäßige Anflutung der Komponenten Globin, Eisen und Protoporphyrin notwendig. Bleibt eine zurück, ergeben sich Synthesestörungen (z.B. verlangsamte Globinsynthese bei der Thalassämie). Die Bindung von Eisen zum Protoporphyrin ist nur in Gegenwart von Globin in ausreichender Menge möglich.
Eine andere Störung der Hämsynthese liegt beim Eisenmangel vor. Hier steht nicht genügend Eisen zur Verfügung, so daß sich unverwertetes Protoporphyrin in den Erythrocyten anhäuft. Fehlt das Protoporphyrin, so kommt es zur Anhäufung unverwerteten Eisens in den Erythroblasten (Sideroblasten). Liegt eine Störung der Vereinigung von Eisen mit Protoporphyrin vor, so finden wir massenhaft Eisen in den Mitochondrien der Erythroblasten. Eise solche Störung, die die Grundlage der sogenannten sideroachrestischen Anämien ist, kann angeboren oder erworben sein.

4. Hämoglobinabbau

Die Farbstoffgruppe des Hämoglobins, die sich aus einem Tetrapyrrolringsystem mit einem zentralen Eisenatom zusammensetzt, zerfällt unter Eisenabspaltung in Biliverdin, das dann zu Bilirubin reduziert wird.
Das Bilirubin wird von der Leber in den Darm ausgeschieden und dort durch die Tätigkeit von Darmbak-

terien in Urobilinkörper (Urobilin IX, Stercobilin) umgebaut. Diese werden zum größten Teil mit dem Stuhl ausgeschieden, ein kleiner Teil gelangt über die Pfortader zurück zur Leber und von dieser wieder in den Darm. Etwa 1 % gelangt in den großen Kreislauf und kommt über die Nieren zur Ausscheidung (Harnurobilin). Neben diesem Hauptweg des Hämoglobinabbaus gibt es noch Nebenwege, die zu anderen Endprodukten führen (Stuhl- und Harnfarbstoffe, z.B. das Pentdyopent, das Mesobilifuscin, das Uroerythrin und das Urochrom B). Die in Stuhl und Harn ausgeschiedenen Urobilinkörper sind ein wichtiges Maß für den Erythrocytenabbau.

III. Blutparameter

1. Definition der gebräuchlichen Meßgrößen

An dieser Stelle sollen noch einmal die im folgenden verwendeten Meßgrößen definiert und die Normalwerte angegeben werden.

a) Hämatokrit:
Hierunter versteht man den Anteil der Erythrocyten am Gesamtblut, gemessen in Volumen-Prozent.

b) Hämoglobin:
Roter Blutfarbstoff, gemessen in Volumen-Prozent, heute gebräuchlicher in Gramm-Prozent.

c) Färbekoeffizient:
Hierunter versteht man die Hämoglobinbeladung des Einzelerythrocyten (Hb_E), gemessen in $\gamma\gamma$.
Gemessen wird die absolute Hb-Menge in Gramm pro 100 cm^3 Blut.

d) Färbeindex:
Hierunter versteht man den Quotienten aus Hb-Gehalt (in Prozent der Norm) und der Zahl der Erythrocyten (in Prozent der Norm).
Ist die Hämoglobinmenge stärker vermindert als die Zahl der Erythrocyten, so wird das Hb_E kleiner als 27 $\gamma\gamma$ (Färbeindex unter 1,0). Ist dagegen die Zahl der Erythrocyten stärker vermindert als der Hämoglobingehalt, so wird das Hb_E größer als 34 $\gamma\gamma$ (Färbeindex über 1,0). Bei Verminderung des Hb_E bzw. des Färbeindex unter den Normalwert spricht man von hypochromen, bei Erhöhung dieser Werte von hyperchromen Anämien.
Bei gleichsinniger Verminderung von Hämoglobin und Erythrocytenzahl und damit normalem Hb_E bzw. normalem Färbeindex resultiert eine normochrome Anämie.

Normalwerte nach BEGEMANN

Meßgröße	Männer	Frauen
Hämatokrit	46,2 %	40,6 %
Hämoglobin	16g% ($\pm$ 2g%)	14g% ($\pm$ 2g%)
Erythrocyten	5,0 Mill./mm^3	4,5 Mill./mm^3
Mittleres Erythrocytenvolumen	30 ml/kg	23 ml/kg
Mittleres Gesamtblutvolumen	76 ml/kg	66 ml/kg
Mittlere Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrocyten (Hb_E)	29 γγ	29 γγ
Hb_E (Normalwerte)	27 - 34 γγ	27 - 34 γγ
Mittleres Erythrocyteneinzelvolumen	92 μm^3	92 μm^3
Normalwerte	87 $\pm$ 5 μm^3	87 $\pm$ 5 μm^3
Reticulocyten	7 - 15 ‰	7 - 15 ‰
Absoluter Wert	35 - 75000 μl	35 - 75000 μl
Serumeisengehalt	80-150 μg/100 ml	70-130 μg/100 ml

2. Hämoglobinbestimmungsmethoden

Im folgenden sollen die verschiedenen Hämoglobinbestimmungsmethoden erläutert werden, die für den Nachweis einer Anämie wichtig sind, insbesondere die Methoden, die im Untersuchungszeitraum angewandt wurden.

a) Säurehämatinmethode nach SAHLI
(Colorimetrisches Verfahren)
Hierbei handelt es sich um ein subjektiv-colorimetrisches Verfahren mit dem Zeiss-Hämometer, wobei eine kleine Blutmenge aus dem Ohrläppchen oder der Fingerbeere gewonnen und in eine Pipette bis zur Markierung aufgesogen wird. Dann wird n/10 HCl zur Hämolyse der Erythrocyten und zur Umwandlung des Hämoglobins in das farbstabilere Chlorhämatin mit dreiwertigem Eisen aufgesaugt und das Gemisch nach gutem Schütteln in eine Küvette gefüllt. Im Hämometer kann ein gefärbter Glaskeil an dem Gemisch entlanggeführt werden, bis Farbgleichheit empfunden wird. Der Keil ist geeicht und gibt den Hämoglobingehalt in g/100 ml Blut oder in Prozenten an, wobei 16 g Hb/100 ml Blut gleich 100 % festgesetzt wurde.

b) Cyanhämieglobinverfahren nach KING und GILCHRIST sowie BETKE und SAVELSBERG

Diese Methode basiert auf einer Überführung von Oxy-Hämoglobin bzw. salzsaurem Hämatin in Cyanhämatin, welches mit Hilfe eines photoelektrischen Colorimeters gemessen wird. Mit einer Kugelpipette werden 2475 µl der 0,04 %igen Ammoniaklösung und anschließend mit einer Stabpipette 25 µl Blut in die Küvette eingebracht. Durch mehrmaliges Aufsaugen des Küvetteninhaltes in die Stabpipette wird diese gut durchgespült und eine einwandfreie Durchmischung des Küvetteninhaltes erreicht. Die Vergleichsküvette wird halb mit Wasser gefüllt, anschließend Colorimetrierung und Ablesen des Ergeb-

nisses in g%.
Bei der Bestimmung von Cyanhämoglobin verwendet man im Spektralphotometer monochromatisches Licht mit einer Wellenlänge von 546 mμ.
Diese Methode hat gegenüber der SAHLI-Methode, die mit vielen und z.T. unkontrollierbaren Fehlerquellen behaftet ist, den Vorteil, daß alle Arten von Hämoglobin (Hämoglobin, Oxyhämoglobin, Carboxyhämoglobin, Methämoglobin) quantitativ in Hämiglobincyanid überführt werden, dagegen nicht Verdoglobin und Sulfhämoglobin. Außerdem ist Cyanhämoglobin eine äußerst stabile Lösung, die auch monatelang stabil bleibt, und es werden individuelle Fehler durch die photoelektrische Messung ausgeschaltet.
Diese Methode wurde überwiegend im Untersuchungszeitraum angewandt.

c) Hämoglobinbestimmung mit der TALLQUIST-Skala

Hierbei wird ein Blutstropfen aus dem Ohrläppchen oder der Fingerbeere auf ein Filterpapier gegeben und mit einer beigegebenen Farbskala verglichen.
Diese Methode eignet sich jedoch nur zur groben Orientierung am Krankenbett.

d) Andere weniger gebräuchliche Methoden

Eine Hämoglobinbestimmung gelingt schließlich auch durch eine Analyse von Eisen, da man seinen Anteil (0,33 %) im Hämoglobin kennt.
Andere Geräte, wie das SICCA-Hämometer, verwenden die Methode von HEILMEYER und von MUTIUS zur Bestimmung des reduzierten Hämoglobins (Reduktionsmittel: Natriumhyposulfit).

Der normale Hämoglobingehalt wird bei den verschiedenen Autoren, wie später noch zu sehen sein wird, etwas unterschiedlich angegeben. Die Normwerte sind bereits unter physiologischen Bedingungen gewissen Schwankungen unterworfen, die bereits anatomisch von Größe, Gewicht und Körperoberfläche sowie von körperlichen und psychischen Einflüssen abhängig sind. Bereits im Jahre 1946 beschrieben BROWN und GOODALL Tagesschwankungen bis zu 4 %, die wahrscheinlich auf einer unterschiedlichen Wasserretention und -abgabe beruhten. Allgemein bekannt sind die Blutbildunterschiede zwischen Männern und Frauen, die z.Zt. der Pubertät manifest werden. Als Hauptursache dieses Unterschiedes wird, wie bereits weiter oben beschrieben, der höhere Eisenverlust bei Frauen durch die Menstruation angesehen. In den letzten Tagen des Zyclus kann es durch die prämenstruelle Hypervolämie zu einem zusätzlichen Absinken der Erythrocytenzahlen und des Hämoglobinwertes kommen. Interessanterweise finden sich bei der Urbevölkerung Australiens keine signifikanten Geschlechtsunterschiede, was mit einem geringeren Blutverlust der Frauen während der Menstruation und mit einem höheren Eisengehalt der Nahrung erklärt wird. Bei Säugetieren, bei denen menstruelle Blutverluste keine Rolle spielen, haben männliche und weibliche Tiere gleiche Werte.
Wie bereits weiter oben besprochen, bestehen Einflüsse auf die Blutbildung durch Sexualhormone, dem Sauerstoffpartialdruck der Luft (bei Abnahme kommt es zum Anstieg der Retikulocytenzahlen, zu einem erhöhten Plasma- und Erythrocyteneisenturnover, zur vermehrten Eisenresorption und Hyperplasie der Erythropoese im Knochenmark), was bereits im Jahre 1961 von REYNAFARJE beschrieben wurde, sowie Unterschiede bei den Völkerrassen und den Lebensaltern. Hämoglobin- und Hämatokritwerte sind bei der Geburt und in den ersten Lebenswochen zunächst stark erhöht. Die Werte fallen ziemlich rasch ab und

erreichen gegen Ende des 3. Monats ihren Tiefpunkt. Nach MOE gelten zwischen dem 8. Monat und dem Ende des 3. Lebensjahres Hämoglobinwerte von 10,5 g% und Hämatokritwerte zwischen 37 und 34 % als unterster Normbereich. Die erhöhten roten Blutkörperchenzahlen bei Neugeborenen werden durch eine erniedrigte Sauerstoffsättigung des Nabelschnurblutes erklärt. Die Höhe des Hämatokritwertes kann zusätzlich durch das erhöhte mittlere Erythrocytenvolumen des Neugeborenen zustandekommen. Die niedrigen Blutbildwerte im Kindesalter hängen zum Teil mit Ernährungsfaktoren, z.B. mit dem erhöhten Eisenbedarf im Wachstum, zusammen. Bis zur Pubertät steigen die Blutwerte bei Jungen und Mädchen in gleichem Ausmaß langsam wieder an, danach erhöhen sich die Werte bei Knaben weiter, während Mädchen auf dem niedrigen Niveau der weiblichen Blutbildwerte bleiben oder nur noch einen geringen Anstieg aufweisen.

3. Definition des Anämiebegriffs

Bevor die verschiedenen Anämieformen und deren Einteilung besprochen werden, muß der Anämiebegriff definiert werden. Unter einer Anämie versteht man heute nicht mehr, wie der deutsche Ausdruck "Blutarmut" andeuten könnte, eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge. Unter einer Anämie verstehen alle Autoren übereinstimmend eine Verminderung von roten Blutkörperchen, Hämoglobin und Hämatokrit pro Volumeneinheit Blut unter die Norm. Davon scharf zu trennen sind die Oligämie (Verminderung des Gesamtblutvolumens), die Oligocythämie (Verminderung der totalen Erythrocytenzahl) und die Oligochromämie (Verminderung der Gesamtmenge an Blutfarbstoff). Diese Zustände können im Krankheitsfalle hintereinander oder gleichzeitig bestehen. Im Falle eines akuten Blutverlustes entwickeln sich zunächst eine Oligämie mit Oligocythämie und Oligochromämie. Eine Anämie im eigentlichen Sinne resultiert erst aus der zunehmenden Blutverdünnung infolge Ein-

strömens von Gewebsflüssigkeit in den Gefäßraum. Die Oligämie verschwindet, während Oligocythämie und Oligochromämie neben der Anämie bestehen bleiben. Unterschiede finden sich je nach Autor nur über die laborchemischen Grenzwerte einer Anämie, wie in der unten aufgeführten Tabelle zu sehen sein wird. Bei der mit der Tuberkulose einhergehenden Anämie handelt es sich, wie später noch zu sehen sein wird, um Eisenmangelanämien, toxische Infektanämien und hämolytische Anämien. Die zentrale Stellung des Eisens für den Hämoglobinaufbau wurde bereits im Kapitel "Blutbildungsfaktoren und -regulationen" beschrieben.
Über die Ursachen einer hypochromen Anämie gibt die folgende Tabelle nach WALLER einen Überblick:

A. Eisenmangel (negative Eisenbilanz)

1.) Ungenügende Eisenzufuhr
Eisenarme Kost
Beim Neugeborenen mangelnde Eisenübertragung von der Mutter

2.) Eisenresorptionsstörungen
Achlorhydrie (atrophische Gastritis)
Gastrektomie und Teilresektion des Magens
Darmanastomosen und Resektionen
Malabsorptionssyndrome
Diarrhoe
Resorptionshemmende Faktoren: bei aplastischer Anämie, Phytate, Phosphate, Pankreatin, Erde (Geophagie), Desferrioxamin, Schleime
Fehlen resorptionsfördernder Faktoren: Ascorbinsäure, bestimmte Aminosäuren, Calcium

3.) Erhöhter Eisenbedarf
Wachstum
Gesteigerter Blutumsatz

4.) Eisenverluste
Physiologisch: Menstruation, Gravidität, Laktation
Pathologisch: Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt

(Hiatushernie, Ösophagusvarizen, Magen-Darm-Ulcera, Divertikel, Colitis ulcerosa, Ileitis terminalis, unter Salicylaten, Hämorrhoiden, Blutungen aus den Genitalien, Nieren und Lunge)
Darmparasiten (Ankylostoma)

5.) Innerer Eisenmangel
Infekte, Tumoren, Lungenhämosiderose

B. Eisentransportstörung
Atransferrinämie

C. Eisenverwertungsstörungen
Thalassaemia minor
Sideroachrestische Anämien

Der Zustand des Eisenmangels wird am häufigsten beim Säugling und beim Kleinkind angetroffen, da die Hämoglobin- und Myoglobinsynthese nur in den ersten Monaten durch das bei der Geburt vorhandene Eisen gesichert ist. Beim Erwachsenen ist der alimentäre Eisenmangel selten, weil es infolge der geringen physiologischen Eisenausscheidung Jahre dauert, bis die Eisendepots entleert sind und eine Anämie eintritt. Ungenügende Zufuhr der Hauptträger von Eisen ist die Hauptursache des alimentären Eisenmangels beim Erwachsenen.

Die Konstanterhaltung der Eisenbilanz wird vor allem über die Eisenresorption und nicht durch die Ausscheidung gesteuert, das durch den Blutumsatz freigesetzte Eisen wird fast quantitativ für die Blutneubildung wiederverwendet. Der tägliche Eisenverlust beträgt beim Erwachsenen 0,5 - 1,0 mg. Menstruationsblutungen entziehen dem weiblichen Organismus zusätzlich zwischen 10 und 30 mg Eisen. Eine Gravidität belastet den mütterlichen Organismus mit etwa 500 mg Eisen, die Laktation mit täglich 0,5 mg.

Die Eisenaufnahme nach Reduktion des dreiwertigen Eisens erfolgt vor allem im Duodenum, da dort die größte Resorptionsfläche ist und das Eisen durch die

Azidität des Magensaftes in Lösung gehalten wird. Im distalen Bereich des Dünndarms bilden sich unlösliche Eisenkomplexe, die weniger resorbierbar sind. Zweiwertiges Eisen durchdringt als niedermolekulares Chelat die Darmwand. Dieser Übertritt ist an einen aktiven Transport gebunden. Eisen, das nicht in die Blutbahn gelangt, wird in der Darmzelle an Apoferritin oder andere Komplexe gebunden und geht nach 2 - 3 Tagen durch Desquamation der Zellen in den Darm verloren. Eine Förderung der Eisenresorption erfolgt durch O_2-Mangel, Erythropoetin, Kobalt, orale Zufuhr von Ascorbinsäure, Cystein, Calcium, Vitamin B_6-Mangel, in der Gravidität, bei Pankreaserkrankungen sowie bei Anämien. Eine Hemmung der Resorption beobachtet man bei Malabsorptionssyndromen, durch Antibiotikatherapie, durch Eisenüberladung und bei aplastischer Anämie. Im Plasma wird das Eisen in dreiwertiger Form an Transferrin (Siderophilin) gebunden und vor allem ins Knochenmark transportiert und dort von Erythroblasten aufgenommen. Nach dem Transport ins Zellinnere wird das Eisen an Apoferritin gebunden und steht für die Hämsynthese zur Verfügung. Eine kleine Eisenmenge befindet sich als Eisenreserve im Mark, der Rest wird in Depots und als Funktionseisen gespeichert, wie Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Eisen gezeigt haben. Die hypochrome Anämie entwickelt sich als Folge einer negativen Eisenbilanz im allgemeinen sehr langsam. Unabhängig von der Ätiologie des Eisenmangels durchläuft sie nach BOTHWELL und FINCH verschiedene Stadien. Beim latenten Eisenmangel mit Abnahme der Eisenspeicher ändert sich der Blutstatus nicht. Nach deren vollständiger Entleerung resultiert zunächst eine normochrome und normocytäre Anämie, die Konzentration des Plasmaeisens sinkt unter 40 µg%, während die Transferrinkonzentration ansteigt. Die Sideroblastenzahl im Knochenmark ist vermindert. Mit weiterem Absinken der Eisenbilanz geht die Anämie in eine hypo-

chrome, mikrocytäre Form über, die Zahl der Retikulocyten im peripheren Blut steigt dabei nicht an, sie kann sogar erniedrigt sein. Im Knochenmark ist eine Zunahme der Erythropoese, vor allem der Normoblasten, festzustellen. Die Erythrocyten enthalten vermehrt Protoporphyrin, die Erythrocytenlebensdauer ist normal bis gering verkürzt. Hämatologisches Leitsymptom sind die mikrocytären, hypochromen Erythrocyten im Blutausstrich. Die Hämoglobinkonzentration ist wesentlich stärker erniedrigt als die Erythrocytenzahl, so daß das Hb_E unter 27 pg absinkt. Die roten Zellen zeigen eine Anisocytose und Poikilocytose, die Zellen sehen oft wie Anulocyten aus. Das Erythrocyteneinzelvolumen liegt unter 80 μ^3. Bei starkem Eisenmangel findet man außer einer leichten Leukopenie auch eine Thrombocytopenie. Auffällig für hypochrome Anämien durch Infekte und Tumorleiden ist ein meist normaler Zellgehalt im Mark mit Linksverschiebung von Erythropoese und Granulopoese und Vermehrung der Plasmazellen. Das Plasmaeisen ist auf Werte unter 40 μg/100 ml erniedrigt, während die Eisenbindungskapazität auf Werte über 400 μg/100 ml ansteigen kann. Zur Messung der Eisenresorption bedient man sich heute vor allem der Isotopenmethoden mit ^{59}Fe, ^{55}Fe und ^{52}Fe. Mit der Bilanzmethode wird die Differenz zwischen oral verabreichter Tracer-Dosis und im Stuhl ausgeschiedener ^{59}Fe-Aktivität gemessen. Die sicherste Methode ist der ^{59}Fe-Resorptions-Gesamtkörperretentionstest nach HEINRICH, TAMBURINO, COLOMBRITA und PUGLISI, unter Verwendung des "whole body counter". Differentialdiagnostisch sind die Eisenmangelanämien von den megaloblastären Anämien durch die unterschiedliche Hb-Beladung der Erythrocyten, das verschiedene Zellvolumen und den typischen Sternalbefund abzugrenzen. Hämolytische (normochrome) Anämien unterscheiden sich durch eine erhöhte Retikulocytenzahl und Vermehrung von indirektem Bilirubin und Eisen im Serum. Aplastische Anämien gehen mit deutlicher Verminderung

der Leukocyten- und Thrombocytenzahl einher, die Anämie ist normochrom und macrocytär, das Knochenmark zellarm mit relativem Überwiegen von Stroma und Lymphocyten. Die Sideroblasten sind vermehrt. In der Gruppe der hypochromen Anämien selbst sind die Eisenmangelanämien von der Thalassaemia minor und den echten sideroachrestischen Anämien durch die Hämoglobinelektrophorese bzw. durch den Nachweis einer Erhöhung des Serumeisens und der Sideroblastenzahl im Knochenmark zu unterscheiden.
Als Normalwerte für die Hämoglobinkonzentration werden von den verschiedenen Autoren angegeben:

von BEGEMANN	Männer	16 $\pm$ 2 g%
	Frauen	14 $\pm$ 2 g%
WALLER	Männer	14,5 $\pm$ 2 g%
	Frauen	13 $\pm$ 2 g%
FRICK	Männer	16 $\pm$ 2 g%
	Frauen	14 $\pm$ 2 g%
HEILMEYER	Männer	16 g%
	Frauen	14,5 g%

IV. Einteilung der Anämien nach HEILMEYER

A. Blutungsanämien
   I. Akute Blutungsanämie
   II. Chronische Blutungsanämie

B. Hypochrome Anämien
   I. Eisenmangelanämie
      a) Durch chronische Blutverluste
         (Mensesblutungen, Magen- und Duodenalulcera, Zwerchfellhernien, Chlorose)
      b) Durch Resorptionsstörungen
         (essentielle hypochrome Anämie bzw. achylische Chloranämie, Magenresektion, Magenerkrankungen mit Achylie)
      c) Durch Eisenmehrverbrauch
         (hypochrome Schwangerschaftsanämie)
      d) Durch Infekte und Tumore
         (Eiweißbildungsstörungen, toxische Hemmung, Abwanderung des Eisens ins RES)
      e) Organisch bedingter Eisenmangel
         (idiopathische Lungenhämosiderose)
   II. Hypochrome Anämien ohne Eisenmangel
      a) Hypochromanämien mit Hyposiderinämie
         1. angeborene Atransferrinämie (gen. Defekt)
         2. erworbene Atransferrinämie
            (Schädigung der Transferrinbildung oder Transferrinverluste bei Nephrosen)
         3. Hypochrome Infektanämie
         4. Anämie durch Avitaminosen
      b) Hypochromanämien mit Normo- oder Hypersiderinämie
         1. Thalassämie
         2. Sideroachrestische Anämie
            α) Anämia hypochromica sideroachrestica hereditaria
               (Hämoglobinsynthesestörung)

ß) Anämia refractoria sideroblastica
(Zellbildungsstörung)

3. Vitamin B_6-Mangelanämie

C) Regeneratorische, hämolytische Anämien

I. Corpuskuläre hämolytische Anämien (Erythropathien)

a) Konstitutioneller familiärer hämolytischer Ikterus (konstitutionelle hämolytische Anämie, Kugelzellenanämie)

1. Atypisch hereditäre, nicht sphärocytäre hämolytische Anämien (enzymopathische Anämien), z.B. Favismus

b) Elliptocytenanämie

c) Chronisch-hämolytische Anämie mit nächtlicher Hämoglobinurie (STRÜBING -MARCHIAFAVA-Anämie)

d) Thalassämie (Erythroblastenanämie)

1. Thalassämia major
2. Thalassämia minor

e) Sichelzellenanämie (Drepanozytose)

f) Hämoglobinopathien
(Hämolytische Anämien mit Bildung pathologischer Hämoglobine)

II. Immun-hämolytische Anämien

a) durch inkomplette Wärmeagglutinine bedingt

1. Symptomatische Formen
(bei lymphatischer Leukämie, Retikulosarkom, Lymphogranulomatose, Morbus Boeck, Milztuberkulose)
2. Idiopathische Form
(auslösende Krankheit unbekannt)

b) Chron. Kälteagglutininkrankheit

c) Paroxysmale Kältehämoglobinurie

1. Chronische Form (Lues)
2. Akute Form

d) Fetale Erythroblastose (Erythroblastosis fetalis, Anämia neonatorum congenita, Ikterus gravis, Hydrops congenitus)

III. Exogene hämolytische Anämien durch Blutgifte
   a) endogene Giftwirkung (Streptokokken, Coli- und Staphylokokkensepsis, Malaria, Typhus)
   b) exogene Giftwirkung (Arsen-Wasserstoff, Saponine, Schlangengifte, Morchelgift, Trichloräthylen, Phenylhydrazin, Pyrodin, Toluylendiamin, Resorcin, Phenacetin, Nitro- und Dinitrobenzolen, Acetanilid, Paraaminophenol, Sulfonamide)

IV. Hämolytische Anämien anderer Genese
   a) Marsch- bzw. Sporthämoglobinurie
   b) Paralytische Myoglobinurie
   c) Hämoglobinurien bei Graviditätstoxikosen
   d) Hämoglobinurien bei HAFF'scher Krankheit

V. Erythropoetische Porphyrien
   a) Porphyria chronica congenita (GÜNTHER'sche Krankheit)
   b) Erythropoetische Protoporphyrie
   c) Erythropoetische Coproporphyrie

D) Megaloblastische (hyperchrome) Anämien

I. Perniciöse Anämie (BIERMER'sche Anämie, ADDISON'sche Anämie)
   a) B_{12}-Mangelanämie
   b) Folsäuremangelanämie

II. Symptomatische perniciöse Anämien und perniciosaähnliche Anämien
   a) B_{12}-Resorptionsstörung
      1. bei Magencarcinom, Magenresektion, Adenome
      2. bei Wurmbefall (Bothriocephalus latus)
      3. bei Darmstenosen und -strikturen, Sprue, Cöliakie
      4. Lebererkrankungen
   b) Erhöhter B_{12}-Verbrauch
      1. in der Schwangerschaft
      2. bei akuten Leukämien
      3. bei Myelomen

c) Fermentdefekt
1. Orotacidurie

E. Avitaminotische und endokrine Anämien
I. Vitaminmangel
a) B_1-B_6-B_{12}-Mangel
b) Folsäuremangel
c) Nicotinsäureamid-, Lactoflavinmangel
d) Vitamin C- und D-mangel
II. Endokrine Störungen
a) Schilddrüsenunterfunktion
b) Ausfall der Hypophysen- oder Keimdrüsenfunktion
c) Morbus Addison

F. Aplastische Anämie (Erythroblastophthise)
I. Toxische Knochenmarksschädigungen
a) Benzol
b) Wismut
II. Allergische Genese

G. Kongenitale , dyserythropoetische Anämien
(Störung der Erythropoese und des Eisenstoffwechsels mit allg. Siderose und morphologischen Veränderungen der Erythroblasten)
I. Typ I (Störung der Kernplasmarelation)
II. Typ II (Mehrkernige rote Vorstufen)
III. Typ III (Vielkernigkeit bei allen Reigungsstufen, „familial erythroid multinuclearity" nach WOLFF und v. HOFE)

V. Anämien bei chronischen Infekten und Systemerkrankungen

1.) Die Eisenabsorption beim Infekt

In der Literatur finden sich bereits seit dem Jahre 1934 Untersuchungen über die Veränderungen, denen der Eisenstoffwechsel durch ein entzündliches Geschehen unterworfen ist. Nach übereinstimmenden Angaben stammt der größte Teil des täglich im Plasma umgesetzten Eisens aus in der Milz abgebauten Erythrocyten. Nur etwa 1 - 2 mg werden täglich durch den Darm absorbiert. Die durch die Nahrung zugeführten Eisenkomplexe werden durch die Salzsäure des Magens und durch reduzierende Substanzen in Ferro-Ionen überführt, die leichter absorbiert werden als Ferri-Ionen. Die tägliche Eisenausscheidung beträgt etwa 0,3 - 0,5 mg. Bei der angegebenen Absorption müßte eigentlich eine Hämosiderose auftreten, eine zusätzliche aktive Ausscheidung über den Darm ist deshalb als wahrscheinlich anzunehmen. Wie im folgenden noch dargestellt wird, setzen bei jeder Infektionskrankheit Veränderungen des Eisenstoffwechselgeschehens ein. Als erstes klinisch erfaßbares Zeichen ist ein Abfall des Plasmaeisens nachweisbar. Da die im Plasma für die Zirkulation zur Verfügung stehende Eisenmenge beim Infekt geringer ist, wird ihre Umsatzgeschwindigkeit gesteigert. Normalerweise wird das meiste vom Plasma abströmende Eisen der Erythropoese zugeführt, beim Infekt strömt es vermehrt in das RES ab. Dabei bleibt die Versorgung des Knochenmarks zunächst ausreichend. Bei länger dauerndem Infekt entsteht jedoch durch die Blockierung des Eisens im RES für die übrigen Gewebe ein echter Eisenmangel, der durch eine vermehrte intestinale Eisenabsorption ausgeglichen wird. Folgende wesentliche Veränderungen lassen sich grundsätzlich beim Infekt feststellen:

a) Das Eisen wird vorwiegend in Form von Hämosiderin im Gewebe abgelagert und damit weitgehend dem normalen Eisenstoffwechsel entzogen. Durch die Entgiftungsfunktion des Hämosiderins erscheint die Eisenansammlung im retikuloendothelialen System als eine im Dienste der Infektabwehr stehende sinnvolle Reaktion des Organismus.

b) Aus dem vermehrten Abstrom des Eisens ins Gewebe resultiert für den Organismus ein zunächst relativer Eisenmangel. Um diesen zu kompensieren, wird der Eisenumsatz gesteigert. Obwohl damit zunächst eine ausreichende Versorgung des Knochenmarks erreicht wird, kommt es, wahrscheinlich durch toxische Schädigung sowohl des Knochenmarks als auch der Erythrocyten, zur Anämie.

Im Jahre 1964 führten KEIDERLING, DISCHLER, WAGNER und LORENZ Untersuchungen mit einem Testtrunk, der in 4 ml Wasser 4 mg Ferrum reductum, 500 mg Ascorbinsäure und 0,3 µC ^{59}Fe als Eisenzitrat enthielt, zur Messung der Absorption durch, wobei insgesamt 21 Patienten mit Infektionskrankheiten untersucht wurden. An acht klinisch gesunden Menschen wurden die Normalwerte für die Absorption, die durch die im Testtrunkt enthaltene Menge und die im Stuhl ausgeschiedene Aktivität ermittelt werden konnte, bestimmt. Diese lag bei 36 % im Mittel, das entspricht bei einer angebotenen Dosis von 4mg Eisen 1,1 mg pro Mensch bzw. 20 µg/kg Körpergewicht. Von den 21 untersuchten Patienten waren 9 mit Lungentuberkulose, 6 mit Pneumonien, 3 mit primärchronischen Polyarthritiden, 1 mit Pleuritis exsudativa und 1 mit einer chronischen Bronchitis sowie einer mit rezidivierenden Fieberschüben. Auch innerhalb einer Krankheitsgruppe, z.B. der Lungentuberkulösen, wurden verschiedene Stadien und Schweregrade dieser Krankheit angetroffen.

In allen Fällen war jedoch das Infektgeschehen klinisch manifest. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt nach der Stärke der entzündlichen Reaktionen, wobei die Dauer der Krankheit nicht berücksichtigt wurde. Als Kriterien wurden die Senkungsbeschleunigung, die Veränderungen der Elektrophorese, die Serumlabilitätsproben, die Kupfer-Eisen-Relation und die Leukocytenzahl benutzt. In der Gruppe I wurden Patienten mit abheilenden Infekten, in Gruppe II solche mit leichteren Infekten und in Gruppe III solche mit schweren Infekten zusammengefaßt.
Über die Mittelwerte der Laboratoriumsbefunde dieser drei Gruppen gibt die folgende Tabelle einen Überblick:

	Gruppe I abheilende Infekte	Gruppe II leichtere Infekte	Gruppe III schwere Infekte
Blutsenkung (2. Stunde)	bis 21 mm	43 - 60 mm	über 70 mm
α_2-Globulin	11 %	14 %	14 %
β-Globulin	28 %	24 %	20 %
Weltmann-Band	5.Röhrchen	3,7Röhrchen	2,4Röhrchen
Serumeisen	81 µg%	89 µg%	52 µg%
Serumkupfer	157 µg%	178 µg%	178 µg%
Leukocyten	7900	8100	11000
Fälle	5	6	11

Zusammenfassend kamen die genannten Autoren zu folgendem Ergebnis: Von 4 mg Ferrum reduktum wurden im Durchschnitt bei leichteren Infekten 55 %, bei schweren 70 % absorbiert. Dies ist eine deutliche Steigerung gegenüber einem Normalwert für Gesunde von 36 %. Eisenmangelanämien absorbieren allerdings mit über 70 % weit mehr als schwerste Infekte.

2.) Die Rolle des Eisens

Eine besondere Form der Eisenmangelanämie findet sich bei Infekten, Tumorerkrankungen und Systemerkrankungen. Diese Anämie, die bei allen entzündlichen Prozessen, besonders bakteriellen Infekten, rheumatischen Erkrankungen, Allergien und bei Entzündungen, die durch Gewebseinschmelzungen oder malignes Tumorwachstum hervorgerufen werden, ausgelöst wird, ist meist hypochrom oder normochrom. Im Jahre 1962 beschreibt SIMON bereits Anämien, die unter dem Einfluß von Infekten, malignen Tumoren, Toxinen und Entzündungen auftraten. Ursächlich nahm er eine Entgleisung des Eisenstoffwechsels an. Das RES reißt alles Eisen an sich, wodurch der Serumeisenspiegel sinkt und die Resorption verstärkt wird. Eine Eisentherapie besserte diese Anämien nicht, wohl aber Kupfer und Kobalt. Während Eisensaccharat intravenös bei Gesunden das Transferrin maximal auf 360 Gamma% sättigt, ist ein solcher Spiegel bei Hyperaktivität des RES wegen der raschen Abwanderung ins Gewebe nicht zu erzielen. Die Eisenreserve kann ebenso wie die Funktion der Erythropoese direkt am Knochenmark beobachtet werden (Sternalpunktat, Beckenkammbiopsie). Bereits im ungefärbten Präparat sind bei ausreichendem Depot die Hämosideringranula erkennbar. Eine Berliner-Blau-Färbung verbessert den Nachweis. Bei akuter Blutungsanämie verschwinden die Sideroblasten bei normalem Hämosideringehalt der Umgebung, bei Infektanämien nehmen beide Speicherformen zu, obwohl das Serumeisen sinkt, ebenso bei Tumoren in 70 % der Fälle. Die gleiche Ansicht vertritt im Jahre 1965 HEILMEYER, der jedoch die Eisenstoffwechselstörung nicht als alleinige Ursache ansieht. Er beschreibt zusätzlich, daß die Lebensdauer der Erythrocyten verkürzt ist und die Erythrocytenbildung im Knochenmark herab-

gesetzt ist. Die Eisenbindungskapazität im Plasma ist beim reinen Eisenmangel stark erhöht, bei der Infektanämie infolge verminderter Bildung des Transferrin in der Leber und gesteigerten Abbaus des Transferrin deutlich herabgesetzt. Durch Tierversuche von HEILMEYER und WÖHLER, bei denen einem Kaninchen Eisen gespritzt wurde, sah man eine geringe Eisenablagerung in der Milz, das meiste Eisen wanderte ins Knochenmark ab, bis es zur Blutbildung benutzt wurde. Erzeugte man aber bei einem solchen Tier mit Diphtherietoxin, Tuberkelbakterien oder Tetanustoxin eine Entzündung und spritzte danach Eisen, wurde eine außerordentlich große Ablagerung von Eisen in den retikulären Zellen der Milz beobachtet. Im Jahre 1967 führte DAHL diesen Versuch mit ähnlicher Versuchsanordnung durch. Auch er beobachtete eine hypochrome Anämie mit Leukocytose. Nach dreimaliger Verabreichung von 1 mg gereinigten Tuberkulins wöchentlich sank der Hämoglobingehalt gleichmäßig ab mit lebhafter Erythrocyten- und gehemmter Hämoglobinbildung. Auch bei Personen mit aktiver Tuberkulose beobachtete er vor Chemotherapie eine eisenresistente Anämie, deren Schweregrad in Beziehung zur Ausbreitung der Infektion stand. HEILMEYER und WÖHLER beschreiben weiterhin eine Fixierung des Eisens im gesamten RES, die solange andauert, bis die Entzündung überwunden ist. Auch eine Abwanderung in die Umgebung von Entzündungsherden wird beschrieben. Hohe orale oder intravenös verabreichte Eisengaben besserten bzw. normalisierten diese Anämie nicht. Möglicherweise kommt diesem gespeicherten oder angereicherten Eisen eine unspezifische Entgiftungsfunktion gegenüber Bakterien- und Gewebetoxinen zu.

Anhand elektronenoptischer Bilder konnte nachgewiesen werden, daß das Eisen in Verbindung mit bestimmten Zellorganellen, den Lysosomen, eine fundamentale

Bedeutung besitzt. Diese Lysosomen enthalten Fermente, die beim Abbau phagocytierter Bakterien und ihrer Toxine mitwirken. Diese Fermente, vor allem saure Hydrolasen, werden durch Eisenionen aktiviert. Es entstehen ferner in den Makrophagenzellen Vakuolen, in denen die Toxine durch ionisiertes Eisen, das bei pH 5 - 6 aus Ferritin und Hämosiderin freigesetzt wird, entgiften. Die Funktion des Eisens in den Makrophagen ist also eine zweifache, es wirkt

1.) durch Aktivierung lysosomaler Enzyme und
2.) durch Neutralisierung der Bakterientoxine.

In neuerer Zeit wird diese selektive Schutzfunktion des Eisens gegen bakterielle Infekte durch Untersuchungen von GANZONI und FORRER bestätigt. Eisenreich ernährte Mäuse zeigten nach mehreren von den genannten Autoren durchgeführten Untersuchungen nach Tuberkulininjektionen gegenüber eisenarm ernährten eine deutlich erhöhte Überlebensdauer.
Kommt es gleichzeitig mit der Anämie zu einer Avitaminose bzw. zu einem Vitaminmangel, ganz besonders einem Mangel an Vitamin C, so beobachtet man, wie es BÖHM beschreibt, eine Blockierung des Eisens im RES infolge der gestörten Reduktionsfunktion der Ascorbinsäure. Diese Beobachtung hat, wie später auch noch zu sehen sein wird, zur Entwicklung von Eisen/Ascorbinsäure-Präparaten geführt. Therapeutisch empfiehlt HEILMEYER nach Aufdeckung der Ursachen des Eisenmangels eine orale Eisentherapie, wobei Ferropräparate besser aufgenommen werden als Ferripräparate. Mit Ascorbinsäure angereicherte Eisenpräparate sind noch besser zu beurteilen. Erst bei Unverträglichkeit der oralen Zufuhr wird eine parenterale Applikation empfohlen. Im Jahre 1968 beschreibt HEILMEYER im Gegensatz zu der vorhergehenden von ihm 1962 aufgestellten These, daß man sich von den verabreichten Eisendosen nicht

zuviel versprechen darf und erklärt alle Maßnahmen, abgesehen von Bluttransfusionen, für sinnlos. Zu der gleichen Ansicht gelangt in neuerer Zeit BÖHM, der eine Transfusionstherapie neben der Behandlung der Grundkrankheit, bei der sich die Hämoglobinwerte nach Abheilung von selbst normalisieren, allein für sinnvoll hält.

Die neuesten Untersuchungen von BEGEMANN zeigen ebenfalls, daß sich die Hämoglobinwerte nach Abheilung des Infektes spontan und ohne jede Therapie normalisieren. Nur wenn gleichzeitig ein latenter oder manifester Eisenmangel besteht, ist die Behandlung der Infektanämie mit Eisenpräparaten nach dem Abklingen des entzündlichen Prozesses aussichtsreich und absolut indiziert. Empfohlen wird auch die Applikation von Kobalt in Dosen von 3 - 10 mg i.v. oder oral in Kombination mit Eisensalzen. Das Kobalt soll bis zu einem gewissen Grade die Bremswirkung des Infektes auf die Erythropoese durchbrechen können. Es scheint über eine Erythropoietinstimulation zu wirken. Der Therapie mit Kobalt sind jedoch Grenzen gesetzt, da höhere Dosen toxisch wirken.

VI. Anämie bei Tuberkulose

Wie bereits im vorhergehenden Kapitel gezeigt wurde, handelt es sich bei der Anämie im Zusammenhang mit chronischen Infekten um eine hypo- bzw. normochrome Anämie. Die Beurteilung einer Anämie bei Tuberkulose ist jedoch vielschichtiger zu sehen. BOUSSER und GUIBÉ beobachteten 1961 das Auftreten von Anämien im Zusammenhang mit einer Tuberkulose, wobei nicht nur hypochrome sondern auch hyperchrome, perniciöse, hämolytische und Anämien vom Parabiermer'schen Typ gefunden wurden. EIZUKA schreibt 1961 über seine Beobachtungen an 168 Patienten, die eine Anämie im Zusammenhang mit einer Lungentuberkulose entwickelten. Anhand seiner Bestimmungen der Erythrocytenzahl, des Hämoglobins, Hämatokrits, des Serumeisens und der Serumproteine sowie der Reserveproteine kam er zu folgenden Ergebnissen:

1.) Anämie und Serumeisenspiegel verändern sich proportional zur Schwere der Erkrankung.

2.) Das Serumeisen nimmt bei aktiven Fällen und anderen extrapulmonären Tuberkuloseformen deutlich ab, insbesondere bei Eintreten von Komplikationen.

3.) Das Serumeisen nimmt bei Auftreten von Fieber ab.

4.) Der Proteinstoffwechsel ist gestört, und der Reserveproteinvorrat ist bei fortgeschrittenen Fällen reduziert.

5.) Der Eisenstoffwechsel ist ebenfalls gestört.

6.) Bei leichten Fällen ist die Eisenresorptionskurve genauso hoch wie bei Gesunden, während in fortgeschrittenen Fällen die Eisenresorptionskurve deutlich abfällt und die orale Eisenmedikation keinen Effekt hinsichtlich der Hämatopoese zeigt.

7.) Die Anämie bei Tuberkulose ist eine sogenannte Infektanämie. Der Infekt hemmt die Hämproduktion und die Synthese des Häms mit dem Globin.

8.) Eisen- und Proteinmangel sind auch Gründe für das Auftreten einer Anämie.

DOBROWOLSKY beschreibt 1962 in seiner Arbeit über Behandlungsmöglichkeiten von Blutungen und Anämien als Komplikationen von Lungenkrankheiten das Auftreten von hypochromen Begleitanämien bei chronischer Tuberkulose, die sich als eisenresistent erweisen. Als auffallend beschrieb er das Auftreten von Anämien auch ohne das vorherige Auftreten einer Hämoptoe. Da die ungenügende Sauerstoffversorgung durch geschädigtes Lungengewebe an sich durch Polyglobulie und vermehrte Hämoglobinbildung kompensiert wird, ist die Häufigkeit einer hypochromen Begleitanämie bei Tuberkulose doppelt auffallend. Eisenzufuhr erwies sich als nutzlos, jedoch die Zufuhr von Kobalt-Ferrlecit beseitigte die Anämie rasch. Auf diesen Punkt wird später noch ausführlich eingegangen. Zu der gleichen Ansicht gelangt SIMON, der ebenfalls 1962 das Auftreten eisenrefraktärer hypochromer Anämien bei Tuberkulose und chronischen Infekten beschreibt. Die von ihm untersuchten Blutzellen waren zunächst makroskopisch unauffällig, doch entwickelten sich im Laufe der Zeit auch Poikilozytose, Anisozytose und makrozytäre Formen. Das Knochenmark war je nach Ursache hyperaktiv, gelegentlich aplastisch. Bluttransfusionen hatten wegen der meist beschleunigten Hämolyse und der hyperergischen Reaktionslage meist keinen Erfolg. Eine Besserung war gelegentlich nach Splenektomie zu erzielen, Vitamine einschließlich B_{12}, Folsäure und Leberextrakte waren völlig wirkungslos. Auch er beschreibt Kobalt als einzig sicheres Pharmakon gegen die Eisenverwertungsstörung. BLANCO-BLASCO beschreibt 1963 bei vergleichenden Untersuchungen des aktiven und inaktiven Hämoglobins bei 50 Lungentuberkulosekranken (25 ♂, 25 ♀), daß sich das Gesamthämoglobin und das aktive Hämoglobin

bei ihnen wie bei Gesunden verhält, während das inaktive Hämoglobin bei den Lungentuberkulösen vermehrt war. Wie später noch ausgeführt wird, beschreiben zahlreiche Autoren das Auftreten von Anämien erst nach Einsetzen einer Chemotherapie der Tuberkulose. SIKORA-RÓZYŃSKA wies bei Untersuchungen des peripheren Blutes und des Knochenmarks bei Kranken mit Lungen-Tbc an 130 Kranken erniedrigte Hämoglobinwerte und eine Senkung der Erythrocytenzahl und des Prozentsatzes der Agranulocyten nach, während die Zahl der Leukocyten, der Prozentsatz der Granulocyten und das Verhältnis Granulocyten/Agranulocyten erhöht sind. Die Untersuchungen nach dreimonatiger Chemotherapie zeigten eine Normalisierung der Werte. Weitere Zusammenhänge zwischen Tuberkulose und Bluterkrankungen, außer der bereits erwähnten Anämie unter tuberkulostatischer Therapie, beschreibt WHITFIELD im Jahre 1970. Diese Zusammenhänge sind:

1.) Eine primär bestehende Blutkrankheit begünstigt die Reaktivierung einer Tuberkulose.

2.) Die Tuberkulose verursacht Blutveränderungen oder tritt mit solchen zusammen auf.

3.) Tuberkulostatika verursachen Blutbildveränderungen und Blutkrankheiten.

4.) Die Blutkrankheit und die Tuberkulose treten unabhängig voneinander gleichzeitig auf.

Erstmals werden von WHITFIELD auch die Aminosalicylsäure und das Streptomycin als auslösende Substanzen für Blutveränderungen verantwortlich gemacht.
Die Meinung, daß es sich bei der Anämie bei Tuberkulose um eine Eisenmangelanämie handelt, vertritt auch in neuerer Zeit TANI (1965 und 1970). Auch er beschreibt eine Akkumulation des Eisens im RES und bezieht sich dabei auf die bereits 1961 von HEILMEYER und WÖHLER gemachten Feststellungen, daß sich Eisen in Entzündungsgebieten ansammelt und dort eine Entgiftungsfunktion

gegenüber Toxinen und Bakterien ausübt. HEILMEYER und WÖHLER konnten damals nachweisen, daß radioaktiv markiertes Eisen i.v. injiziert nach 15 Minuten als Hämosiderin und Ferritin erscheint. Bei seinen Untersuchungen kam TANI zu folgenden Ergebnissen:

1.) Die Lungentuberkulose bewirkt, außer bei leichten Formen, eine Begleitanämie.

2.) Die durch Tuberkulose hervorgerufene Anämie ist nicht auf einen Eisenmangel zurückzuführen.

3.) Eine echte durch Tuberkulose hervorgerufene Anämie wird einzig und allein durch Tuberkulostatica geheilt, und die Chemotherapie muß für diesen Anämietyp als ausreichend angesehen werden.

Tritt eine Anämie zusammen mit einer Lungentuberkulose auf, ist es nicht leicht, zu entscheiden, ob die Anämie für die Reaktivierung der Tbc angeschuldigt werden kann, oder ob beide Krankheitsgeschehen unabhängig voneinander zufälligerweise gleichzeitig auftreten und keine Beziehung zueinander haben. Die folgenden Alternativen müssen in Betracht gezogen werden:

1.) Die Anämie ist eine durch die Tuberkulose hervorgerufene Infektanämie.

2.) Es gibt andere Gründe außer der Tuberkulose, die hinsichtlich der Laborparameter das Bild einer Infektanämie nachahmen (nichttuberkulöse Infektionen, maligne Tumoren und die chronische renale Insuffizienz).

3.) Eine Eisenmangelanämie aufgrund verschiedener Entstehungsfaktoren (ernährungsbedingte Gründe, Eisenresorptionsstörungen, Hämorrhagien).

4.) Der Patient hat eine andere Anämie als eine der oben erwähnten.

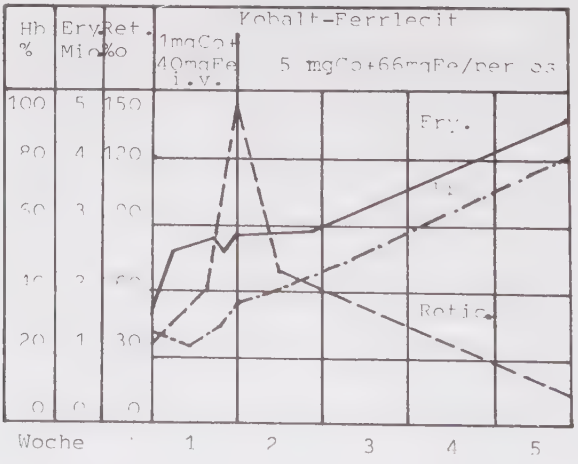
5.) Eine Kombination der obengenannten Gruppen.

Zur Differenzierung benutzt TANI als Parameter das Serumeisen, die totale Eisenbindungskapazität und den Grad der Erkrankung.
Über das Verhalten dieser Parameter wird in einem späteren Kapitel eingegangen.
In der neueren Literatur wird von BÖHM die Infektanämie als meist normocytäre, normo- bis hypochrome Anämie definiert. Auch er beschreibt eine Umstellung im Eisenstoffwechsel mit Vermehrung der totalen Eisenbindungskapazität sowie eine Reifungshemmung der Erythroblasten und einer Verminderung der Sideroblasten im Knochenmark, ferner als wichtigstes Symptom einer Erhöhung des Serumkupferspiegels. Die Anämie bei Tuberkulose wird als Mischform zwischen dem durch einen chronischen Blutverlust ausgelösten Eisenmangel und der entzündungsbedingten Infektanämie angesehen.

1. Die Rolle des Kobalt

Wie bereits im vorangehenden Kapitel angedeutet wurde, besitzt das Kobalt eine ausgeprägte Wirkung gegen Eisenverwertungsstörungen und eine stimulierende Wirkung auf die Produktion von Erythropoietin in der Niere. Ebenfalls fiel verschiedenen Autoren bereits seit dem Jahre 1940 eine auffallende Sofortwirkung auf den Verlauf der Grundkrankheit, insbesondere der Tuberkulose, auf. WEISSBECKER erstellte erstmals 1950 Untersuchungen über Kobalt als Spurenelement und Pharmakon, die von GREUEL hinsichtlich der Kobaltwirkung bei Tuberkulose 1954 ergänzt wurden. Sie erbrachten die Bestätigung einer günstigen Beeinflussung des Kobalt sowohl auf den Verlauf der Tuberkulose als auch für die Besserung einer Begleitanämie. Betont wurde die zentrale Stellung des Kobaltatomes im Vitamin B_{12}. Von HEILMEYER wurde in dieser Zeit dem Kobalt der Charakter des stärksten bekannten erythropoetischen Reizmittels zugeschrieben. Auch die baktericide bzw. bakteriostatische Wirkung des Kobalt auf säurefeste Stäbchen wurde beobachtet, konnte jedoch noch nicht ausreichend erklärt werden.
Im Jahre 1962 greift DOBROWOLSKI dieses Thema wieder auf, nachdem die Fixation des Eisens im RES bereits besser erforscht war. Auch war bekannt, daß die alleinige Eisengabe diesen Zustand nicht besserte, er konnte nur durch Kobalt günstig therapeutisch beeinflußt werden. DOBROWOLSKI stützt sich hierbei auf Untersuchungen von BRITTINGER, der eine Bremswirkung des Kobalt auf das RES sowie eine Stimulierung auf die Produktion von Erythropoietin in der Niere nachweisen konnte. In der Behandlung der Tuberkuloseanämie bewährte sich Kobalt besonders gut, weil es neben der erythropoietischen Wirkung noch auffallende Soforteffekte auf den Verlauf der Grundkrankheit zeigte. Diese werden teilweise mit der leicht erkennbaren Gefäßwirkung und sympathicotonen

Umstimmung, teils mit einer Dämpfung hyperergischer Prozesse, die ja auch in der Bremsung des RES zum Ausdruck kommt, schließlich auch mit einer nachweisbaren direkten Einwirkung auf säurefeste Stäbchen erklärt. Eine gleichzeitige Zufuhr ausreichender Eisenmengen verbessert und beschleunigt die Blutbildung unter gleichzeitiger Kobalttherapie. Der Autor beschreibt eigene Untersuchungen bei 30 Patienten mit Lungenkrankheiten, die mit einer Kombination von Kobalt und Eisen in Form ihrer Saccharat-Gluconat-Komplexe (Kobalt-Ferrlecit) behandelt wurden. Bei 20 dieser Lungentuberkulösen bestanden gleichzeitig Lungenblutungen. Die Behandlung erfolgte an den ersten 5 Tagen mit je 3,2 cm^3 (= 1 mg Kobalt und 40 mg Eisen) intravenös, dann über 5 Wochen mit täglich 3 x 1 Dragée (mit je 5 mg Co und 66 mg Fe II + III - Komplex) oral. Die antituberkulöse Therapie wurde unverändert beibehalten. Dabei beobachtete der Autor Erythrocytenzunahme bei 85 % der Fälle um 0,6 - 1,5 Mill. und Hb-Anstiege um 20 - 35 %. In der folgenden Tabelle werden die Kurven der Blutwerte bei einer chronischen exsudativ-ulcerösen Tuberkulose mit Hämoptoe dargestellt.



Die deutliche Retikulocytenkrise beweist den erythropoietischen Effekt der Kobalt-Eisen-Therapie. Im Zuge der Normocytenreifung sinken die Retikulocytenwerte anschließend wieder zur Norm ab. DOBROWOLSKI beobachtete bei allen Behandelten schon zu Beginn der Therapie mit Kobalt-Ferrlecit eine auffällige Hebung des Allgemeinbefindens, Zunahme des Appetits und frischeres Aussehen. Dabei hatten vor der Behandlung rund 20 % der Patienten gastrointestinale Reizerscheinungen und rund 60 % zeigten Anzeichen einer Leberinsuffizienz. Der Autor warnt ausdrücklich davor, die Injektionslösungen mit irgendetwas anderem als reiner Kochsalzlösung zu mischen, da alle reduzierenden Substanzen (Zucker, Vitamine usw.) die Saccharat-Gluconat-Komplexe von Kobalt und Eisen in hochtoxische Verbindungen überführen können. Außerdem weist er darauf hin, daß die zusätzliche Verabreichung von Vitamin C, wie die schon genannten früheren Untersuchungen von WEISSBECKER gezeigt haben, den Effekt von Kobalt auf die Erythropoiese annullieren kann.
SIMON kommt 1962 zu grundsätzlich den gleichen Ergebnissen. Er beschreibt noch einmal die Beobachtung, daß Kobalt in therapeutischer Dosierung sowohl bei Tieren als auch bei Menschen eine Polyglobulie erzeugt. Diese Polyglobulie läßt sich durch ausnahmslos alle Redoxstoffe wie Methylenblau, Ascorbinsäure, Lactoflavin, Zystein, Cholin, Leberextrakte usw. schlagartig unterdrücken. Dabei heben sich allerdings die Wirkungen von Ascorbinsäure und Lactoflavin gegenseitig auf. Atropin hebt ebenfalls die Antikobaltwirkung der Redoxsubstanzen auf. Aufgrund dieser Beobachtung ist an einen neurovegetativen Mechanismus zu denken. Nach SIMON gibt es rein empirisch sieben voneinander unabhängige Kobalteffekte:

a) Eine neuro-humorale Wirkung mit Stimulierung von Sympathicus, ACTH und Cortison verursacht außer einer allgemeinen Tonisierung, akute Polyglobulie durch Milzkontraktion. Diese erste Phase der Kobaltwirkung wird durch Adrenalektomie unterdrückt.

b) In der zweiten Phase erhöht Kobalt die Ausschüttung eines Erythropoietins, wahrscheinlich aus der Niere, die auch bei Fehlen von Hypophyse und Nebennieren beobachtet wurde, wodurch nach 3 - 10 Tagen eine Retikulocytenkrise einsetzt. Dabei wird alles Plasmakobalt verbraucht.

c) Dazu gesellt sich eine auch in der Gewebekultur nachweisbare direkte Wirkung auf das Knochenmark im Sinne einer Reifungsbeschleunigung und Bildung stabilerer Erythrocyten, die durch den erwähnten Plasmafaktor nicht auslösbar ist.

d) Normalisierung des Porphyrinstoffwechsels und mögliche Aktivierung der Hämoglobinsynthese. Daher ist auch die intermittierende Porphyrie einer Kobaltbehandlung zugänglich.

e) Lebensdauer und Resistenz der Erythrocyten gegen verschiedene experimentelle Schädigungen werden, auch in vitro, gesteigert.

f) Durch Dämpfung der Eisenaktivität des RES wird Reserveeisen mobilisiert, doch ist diese Wirkung nicht so stark ausgeprägt wie die Erythropoiese, so daß es in der dritten Phase zu einer Dissoziation der Blutwerte durch steigende Erythrocytenzahlen bei abnehmendem Hämoglobingehalt kommt.

g) Verstärkung der intestinalen Resorption von Eisen.

Der Autor weist in diesem Zusammenhang wie seine Vorgänger darauf hin, daß eine Überdosierung den Therapieerfolg durch Umkehrung mehrerer Komponenten der Kobaltwirkung ins Gegenteil verkehren kann. So blockieren hohe Kobaltdosen den Sympathicus und die Hämsynthese, so daß die Senkung des Serumporphyrinspiegels sogar in Porphyrie umschlägt und die Eisenspeicherung des RES wieder verstärkt. Diese Gefahren entfallen mit der Einführung der beschriebenen Kobaltkomplexe, die schon in Mengen von 5 mg Co oral und 1 mg i.v. optimal wirksam sind. Als besonders auffällig erschien SIMON ebenfalls die Besserung des Verlaufes chronischer Infektionen, speziell der Tuberkulöse, die von einigen anderen Autoren auf neuro-humorale Auswirkungen im Mesenchym zurückgeführt wurde. Auch besitzt Kobalt eine deutliche bakteriostatische Aktivität gegen gramnegative Erreger und Tuberkelbakterien. Sicher spielt auch die Mobilisierung der antiinfektiösen Wirkung des Hämosiderineisens eine Rolle, dazu kommt ein Synergismus zu Penicillin und anderen Antibiotika. Durch die Darmflora kann Kobalt in Vitamin B_{12} eingebaut werden, der Gehalt der Leber an diesem Vitamin konnte auch durch intravenöse Verabreichung von Kobalt rund 20fach erhöht werden.

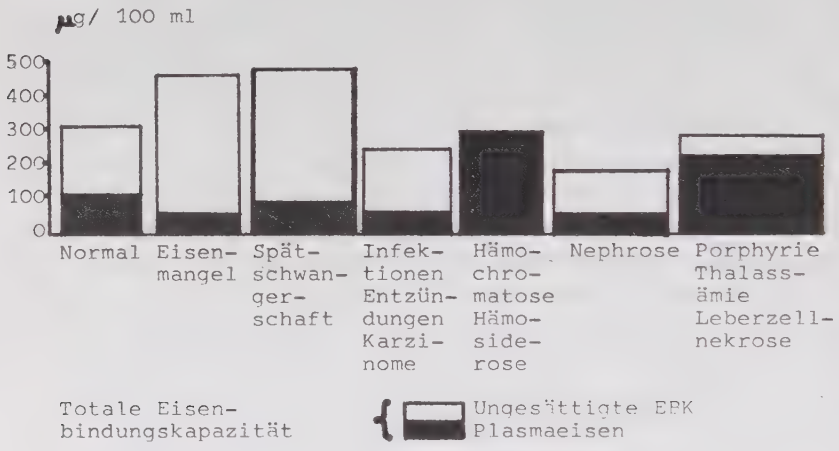
SIMON geht außerdem auf die beobachteten Nebenwirkungen unter Kobalttherapie ein. Organische Komplexe, wie Kobalt-Ferrlecit, waren jedoch gegenüber den anorganischen Kobaltsalzen frei von Nebenwirkungen. Es genügten hier schon 5 mg Kobalt oral und 1 mg i.v. zur Erreichung des maximalen therapeutischen Effektes. Der cytostatische Effekt des Kobaltchlorid beruht auf seiner Bindung an Desoxyribonukleoproteide, die zur Persistenz des Nukleolus bis in die Telophase führt, fehlt jedoch ebenfalls beim organischen Komplex. Auch in der Schwangerschaft schädigt Kobalt-Ferrlecit weder Mutter noch Kind.

Zusammenfassend kann über die Kobaltwirkung folgendes gesagt werden:
Kobalt wirkt bei den beschriebenen Eisenverwertungsstörungen und darüber hinaus auch bei renalen, macrocytären, hereditären und hämolytischen Anämien. Außerdem berichten alle Autoren im Untersuchungszeitraum über günstige Wirkungen bei Thalassämie, Cooley-Anämie und Sichelzellanämie. Eine Kobaltanwendung ist überall dort sinnvoll, wo eine Beschleunigung und Intensivierung der therapeutischen Eisenwirkung erwünscht ist, d.h. bei allen rückbildungsfähigen Anämien. Besonders sinnvoll ist der Einsatz von Kobalt-Ferrlecit bei Schwangerschaftsanämien, bei denen Eisenmangel und Eisenverwertungsstörung sich in 14 % der Fälle überschneiden. Auch in der Behandlung der Anämien von Kindern, besonders auch von Frühgeborenen, wird Kobalt-Ferrlecit wegen seiner antihämolytischen und -tonisierenden Eigenschaften der einfachen Eisentherapie vorgezogen, ebenso wie bei trophischer Anämie und Verbrennungen.

2. Eisenbindungskapazität bei Lungentuberkulose

Der Begriff der Eisenbindungskapazität und die Normalwerte bei Gesunden wurden bereits im Kapitel III dieser Arbeit besprochen. Zusammenfassend seien hier noch einmal die wichtigsten Punkte dargelegt:
Im Plasma findet sich ca. 260 mg/100 ml (200 - 320 ml/100 ml) Transferrin, das etwa 320 µg (250 - 400 µg) Eisen aufnehmen kann. Dieser Wert entspricht der sogenannten totalen Eisenbindungskapazität. Normalerweise ist jedoch nur 1/3 des gesamten Transferrins mit Eisen gesättigt, die restlichen 2/3 ungesättigten Transferrins werden als freie Eisenbindungskapazität bezeichnet. Ist das Transferrin zwischen 30 und 60 % gesättigt, so ist die Eisenaufnahme in den Erythroblasten optimal. Bei Transferrinsättigung über 60 % wird Eisen auch vermehrt in anderen Geweben abgelagert, z.B. im RES. Bei Zunahme der freien Eisenbindungskapazität wird Eisen bevorzugt vom Knochenmark aufgenommen, während Abnahme der totalen Eisenbindungskapazität mit Zunahme der Eisensättigung des Transferrins wieder eine vermehrte Abwanderung des Eisens ins RES zur Folge hat. Die letztgenannten Verhältnisse finden sich z.B. bei Infekten oder Tumorerkrankungen, auch bei Nephrosen ist nicht nur die gesättigte, sondern auch die totale Eisenbindungskapazität erniedrigt. Hämochromatose und Hämosiderose gehen mit Abnahme der totalen Eisenbindungskapazität einher. Dabei ist aber alles verfügbare Transferrin eisengesättigt.
Differentialdiagnostisch ist es so möglich, eine Infektanämie gegenüber einer reinen Eisenmangelanämie abzugrenzen durch die Bestimmung der Eisenbindungskapazität. Wie wir gesehen haben, ist die totale Eisenbindungskapazität bei der Infektanämie erniedrigt, beim echten Eisenmangel stets erhöht.

Über die Beziehung zwischen Plasmaeisenkonzentration, ungesättigter und totaler Eisenbindungskapazität bei verschiedenen klinischen Zuständen gibt die folgende Tabelle nach MOORE und BROWN einen Überblick:



Im Rahmen dieser Arbeit interessiert nun die Frage, wie sich die Eisenbindungskapazität bei Lungentuberkulose verhält. Im genannten Untersuchungszeitraum findet sich in der Literatur nur eine einzige Arbeit, die sich speziell mit diesem Problem befaßt, während sich von 1947 bis 1960 mehrere Autoren mit diesem Thema beschäftigten (LAURELL, CARTWRIGHT and WINTROBE, BRENDSTRUP, GUPTA, CATTANO). Sie fanden übereinstimmend eine Abnahme der Eisenbindungskapazität bei aktiven Fällen von Lungentuberkulose. Im Jahre 1967 setzen sich MUKERJI, KHANNA und MATHUR mit dieser Feststellung nochmals kritisch auseinander durch eigene Untersuchungen an 70 Lungentuberkulösen, davon 24 Frauen und 46 Männern. Eine Kontrollgruppe von 45 Gesunden, davon 15 Frauen, wurde untersucht. Als Normalwert für die totale Eisenbindungskapazität ergab sich bei den gesunden Testpersonen ein Wert von 303 µg% $\pm$ 30 für Männer und 301 µg% $\pm$ 24 für Frauen, wobei die Werte zwischen

248 µg% und 364 µg% schwankten. Der Mittelwert für alle Gesunde lag bei 302 µg% ± 27.
Über die Untersuchungsergebnisse bei den 70 erkrankten Personen geben die folgenden Tabellen Auskunft.

a) Untersuchungsergebnisse in Beziehung zum Normalwert

Bestimmter Wert	Mittelwert normal	Mittelwert Patienten	Abweichung vom Normalen
Totale EBK	302µg%± 27	237 µg%± 32	21,5 %

b) In Beziehung zur Ausdehnung der Erkrankung

Nr.	Schwere der Erkrankung (nach Gruppen)	Anzahl Patienten	Tot.EBK in µg%	Tot.EBK (Mittelwert)
1	Gruppe I	8	228-307	285,5
2	Gruppe II	11	218-292	251,8
3	Gruppe III	15	219-288	252
4	Gruppe IV	16	190-284	238
5	Gruppe V	8	188-234	211,8
6	Gruppe VI	12	180-268	202,8

c) In Beziehung zur Art der Erkrankung

Nr.	Art der Erkr.	Anzahl Patienten	Gemessener Bereich	Mittelwert
1	Fibro-cavernös	35	180-282	240
2	Exsudativ	16	182-292	234,6
3	Produktiv	11	208-307	267,2
4	Fibrotisch	3	224-257	243
5	Miliar	5	180-210	196,4

d) In Beziehung zu körperlich bedingten Störungen nach Schweregraden

Nr.	Körperlich bedingte Störungen	Bereich in µg%	Mittelwert in µg%
1	Leicht	200-307	265,8
2	Mittelschwer	188-292	240,2
3	Schwer	180-282	222,4

Anmerkung:
In der Tabelle bedeutet "leicht", daß die Körpertemperatur nicht über 37° erhöht ist und die BSG weniger als 25 mm/n.W. in der ersten Stunde beträgt, "schwer" bedeutet Anstieg der Temperatur bis höchstens 38°, BSG mehr als 50 mm/n.W. Die mittelschweren Fälle liegen dazwischen.

e) In Beziehung zur Behandlung

Best. Wert	Anz. Pat.	Behandlung Vor Beh.	Nach Beh.	Anz. Pat.	Ohne Behandlung Vor Beh.	Nach Beh.
Tot. EBK	54	231µg%	247,2µg%	16	246µg%	243µg%

Anmerkung:
Der Behandlungszeitraum betrug in der obigen Tabelle jeweils 3 Monate.

Zusammenfassend konnte ausgesagt werden, daß die erlangten Werte gegenüber den Normalwerten beachtlich tiefer lagen. Für die Eisenbindungskapazität ergab sich eine Diskrepanz von 21,5 % gegenüber Gesunden. Eine auffällige Unterscheidung ließ sich feststellen zwischen der Ausdehnung der Erkrankung, der Art der Lungentuberkulose und in der Beziehung zum Normalwert. Auffallend war, daß der Grad der Eisenbindungskapazität desto tiefer war, je ausgedehnter der Lungenbefund war. Ein allgemeiner Anstieg

der Eisenbindungskapazität wurde bei den Patienten beobachtet, die ausreichend auf die Chemotherapie ansprachen. Bei unbehandelten Patienten war generell ein Absinken zu beobachten.
Die genannten Autoren konnten die in den zurückliegenden Jahrzehnten gemachten Beobachtungen bestätigen.

3. Die Rolle der Folsäure und des Vitamin B_{12}

Wie wir im vorangehenden Teil der Arbeit gesehen haben, handelt es sich bei der Anämie der Tuberkulose hauptsächlich um eine Eisenmangelanämie oder um den Typ der sogenannten Infektanämie. Es ist nun nicht immer einfach zu entscheiden, ob sich diese Anämieformen aus der Grundkrankheit selbst herleiten lassen, oder ob es sich um eine andersartige Anämie handelt, die z.B. erst durch die Therapie der Grundkrankheit oder durch eine sie begleitende zusätzliche Erkrankung entstanden ist. Wir sehen z.B. in der Kasuistik gehäuft das Auftreten einer Magen-Darm-Erkrankung, eines Diabetes oder eines Leberparenchymschadens etc. Aus diesen zusätzlichen Erkrankungen lassen sich nun wiederum Anämien anderer Genese, die nicht im ursächlichen Zusammenhang mit der Grundkrankheit stehen, herleiten, auf die im Folgenden eingegangen werden soll.

Hier sind zunächst die Anämien zu erwähnen, die bei einer gestörten Magen-Darm-Funktion auftreten, d.h. die durch Störungen im Vitamin B_{12}- und Folsäurestoffwechsel oder durch Mangel an diesen Stoffen entstehen. Das morphologische Kennzeichen dieser Anämieformen ist der Megaloblast. Wir verstehen darunter eine kernhaltige, erythropoetische Zelle, die sich von den normalen Vorstufen der roten Blutkörperchen durch ihre Größe und ihre typische Kernstruktur unterscheidet. Man bezeichnet daher die ganze Gruppe dieser Anämien als "Megaloblastische Anämien". Da das Produkt der megaloblastischen Fehlbildung, der reife Megalocyt, einen größeren Zelldurchmesser als die normalen Erythrocyten hat, machen diese megaloblastischen Formen einen großen Teil der sogenannten makrocytären Anämien aus. Die Hauptvertreterin ist die kryptogenetische perniziöse Anämie (Morbus ADDISON-BIERMER). Sie zeichnet sich aus durch eine signifikante Verminderung des Vitamin B_{12}-Spiegels im Serum, durch einen für sie typischen Blut- und Knochenmarkbefund und Veränderungen am Verdauungs-

apparat und am Nervensystem. Bei dieser Anämieform liegt die Ursache der Erkrankung in einem Mangel des in der Leber gespeicherten "Antiperniciosaprinzips". CASTLE gelang es 1929 nachzuweisen, daß ein in der Nahrung vorhandener "Extrinsic factor", der in der Folgezeit als Vitamin B_{12} identifiziert wurde, erst dann seine antiperniciöse Wirkung entfalten kann, wenn ein weiterer in der Magenschleimhaut vorhandener "Intrinsic factor" hinzukommt. Da dieses sogenannte "antiperniciöse Prinzip der Leber" bei allen Magen-Darm-Erkrankungen oder bei Magenresektionen gestört ist, kann es beim Zusammentreffen einer Tuberkulose mit einer solchen Erkrankung auch zu einer perniciösen Anämie kommen. Therapeutisch spricht diese Anämieform auf Gabe von Vitamin B_{12} und Folsäure an. Die Folsäure bringt bezüglich der Blutveränderungen die gleichen Ergebnisse wie das Vitamin B_{12}. Chemisch handelt es sich bei der Folsäure um ein Vitamin der B-Gruppe. Bisher sind in der Natur fünf verschiedene Wirkstoffe nachgewiesen, die entweder mit der Folsäure oder der synthetisierten Folsäure identisch sind oder diese als Komponente ihres Moleküls enthalten. Es sind dies das Vitamin B_c, die Folsäure der Leber und der Lactobacillus-casei-Faktor der Hefe, der Lactobacillus-casei-Faktor aus Gärungsrückständen und das Vitamin-B_c-Konjugat. Durch Folsäuregaben bilden sich die megaloblastischen Blutveränderungen von Perniciosakranken vollständig zurück. Auch die übrigen Symptome werden ähnlich wie durch Leber- bzw. Vitamin B_{12}-Präparate gebessert. Der Folsäurebedarf des Menschen schwankt zwischen 5 µg bis 0,2 mg/Tag.
Zur Identifizierung einer perniciösen Anämie eignet sich die Bestimmung des Vitamin B_{12}-Spiegels im Serum. Diese erfolgt mikrobiologisch durch Bestimmung der Wachstumsrate bestimmter Bakterien oder Algen. Am häufigsten verwendet werden Euglena gracilis oder Ochromonas malhamensis. Der Vitamin B_{12}-Gehalt im Serum gesunder Versuchspersonen schwankt zwischen 100 - 800 pg/ml Serum.

Bei dekompensierten Perniciosakranken liegt der Serum-B_{12}-Gehalt unterhalb von 100 pg/ml. Dieser Wert ist in erster Linie auf eine gestörte B_{12}-Resorption infolge Fehlens von "Intrinsic factor" zurückzuführen. Doch scheint auch das in der ß-Globulinfraktion wandernde Vitamin-B_{12}-bindende Protein bei unbehandelten Fällen vermindert zu sein.

Die Bestimmung des Vitamin B_{12} im Serum ist technisch sehr aufwendig und findet daher als Routinemethode kaum Verwendung. Es wird meist nur die Vitamin B_{12}-Aufnahme mit Hilfe radioaktiv markierten Vitamins B_{12} im SCHILLING-Test bestimmt. Normalerweise werden dabei 10 - 20 % der zugeführten Radioaktivität innerhalb von 24 Stunden im Harn ausgeschieden. Bei Perniciosakranken werden in der gleichen Zeit weniger als 2 % gefunden.

Zur Abgrenzung verschiedener megaloblastischer Anämien untereinander ist auch der Nachweis der Serumfolsäure von Bedeutung. Auch hier haben sich mikrobiologische Methoden als wertvoll erwiesen, vor allem mit Hilfe der Testorganismen Lactobacillus casei und Streptococcus faecalis. Die Normalwerte schwanken zwischen 6 und 24 µg/ml Serum. Zum Nachweis eines Folsäuremangels gibt es außer der unmittelbaren Bestimmung des Vitamins im Serum verschiedene indirekte Methoden, bei denen die Ausscheidung der Folsäure im Harn nach Zufuhr einer bestimmten Testmenge oder bestimmter Substanzen nachgewiesen wird, die als Intermediärprodukte fehlerhafter Stoffwechselvorgänge infolge Folsäuremangels im Harn erscheinen. Klinische Bedeutung hat der sogenannte FIGLU-Test erlangt. Bei Folsäuremangel wird nach oraler L-Histidingabe Formiminoglutaminsäure, ein Intermediärprodukt des Histidins, im Harn ausgeschieden. Während nach Applikation von 15 bzw. 20 g L-Histidin vom Gesunden weniger als 30 µg/ml bzw. 0,1 - 18 mg/Tag ausgeschieden werden, steigt diese Menge beim Mangel an aktiver Folsäure bis auf 200 - 2000 µg/Tag.

Hinsichtlich dieser Arbeit sind die Veränderungen des Eisen-, Folsäure- und B_{12}-Stoffwechsels bei der Tuberkulose sowohl ohne als auch mit Chemotherapie hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens interessant. Im Jahre 1966 wurden im hier behandelten Zeitraum erstmals von ROBERTS, HOFFBRAND und MOLLIN Untersuchungen über den Eisen- und Folsäurestoffwechsel bei Tuberkulose durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte an zwei Gruppen tuberkulöser Patienten, davon 50 mit Behandlung und 18 ohne Behandlung. Untersucht wurden auch Abweichungen in der Zusammensetzung des Knochenmarks. Diese fanden sich unter den insgesamt 18 geprüften Fällen in 30 % und betrafen megaloplastische Vorgänge. In etwa 1/3 der Blutausstriche des peripheren Blutes ließen sich übersegmentierte, polymorphkernige Leukocyten nachweisen, und die Werte für Folsäure im Serum waren in 35 % der Patienten unterhalb der unteren Grenze der Normwerte. Auffällig war, daß das Defizit an Folsäure ebenso häufig bei Behandelten wie bei Unbehandelten auftrat und der Folsäuremangel in keiner Beziehung zu dem klinischen Ausmaß der Tuberkulose bzw. der Dauer oder Art der Chemotherapie stand. Bei 19 von 63 Patienten ergaben sich auch Veränderungen im Eisengehalt der Erythroplasmen, in denen die Granulierung dichter als normal und stärker erschien; die Verteilung war oft perinukleär. In einem Falle ließen sich auch sideroplastische Abweichungen erkennen. Die Zunahme an Eisen im Knochenmark war aber auf Patienten beschränkt, die chemotherapeutisch erfaßt worden waren (16 von 28 Patienten), insbesondere bei INH- und PAS-Therapie von einer Dauer von mehr als 6 Monaten.

4. Anämie durch Chemotherapie der Tuberkulose

Im Laufe einer Tuberkulosebehandlung kann es, wie schon erwähnt, auch durch die Tuberkulostatica bedingte oder durch andere Arzneimittel induzierte Anämien geben. Diese Anämien gehören in die Gruppe der hämolytischen (immunhämolytische bzw. allergische) Anämien. Sie beruhen

auf einer Sensibilisierung gegenüber bestimmten Medikamenten. Dabei wirkt das Arzneimittel als Halbantigen, das erst nach Verbindung mit einem Eiweißkörper zum Vollantigen wird. Dieser Komplex wird dann an die rote Zelle fixiert. CARSTAIRS und Mitarbeiter stellten 1966 eine nahezu vollständige Liste von Stoffen zusammen, die eine coombspositive hämolytische Anämie auslösen können, darunter befanden sich neben Chinin, Phenacetin, Penicillin, Sulfonamiden, Cephalotinen, Insulin etc. auch die für uns wichtigen Stoffe INH, PAS, Streptomycin und Rifampicin. Besondere Aufmerksamkeit wurde bei diesen Untersuchungen dem α-Methyldopa gewidmet, da sich hier am leichtesten Ergebnisse erzielen ließen. Bei einem Teil der untersuchten Patienten ließen sich innerhalb von 18 Behandlungsmonaten hämolytische Anämien, vereinzelt sogar mit letalem Verlauf, beobachten. Nach Absetzen des Medikaments kam es zur schnellen Remission. Die Ergebnisse galten für die übrigen aufgeführten Arzneimittel in entsprechender Weise. Es ist schon seit mehreren Jahrzehnten bekannt, daß alle Infektionskrankheiten ebenfalls grundsätzlich zu einer Hämolyse führen können. Die bekanntesten sind wohl die Malaria, das Schwarzwasserfieber, die Toxoplasmose, der Gasbrand und die Kala-Azar-Krankheit.

Eine Hämsynthesestörung kann ebenfalls von einer Reihe chemischer Verbindungen hervorgerufen werden, von denen die bekanntesten das Natriumzyanid, die Adenosintriphosphorsäure und das Natriumfluorid sind. KOHN und Mitarbeiter fanden 1962 bei einem INH-behandelten Patienten neben einer Anämie deutlich erhöhte Sideroblastenwerte mit grobkörnigen pathologischen Formen, ein erhöhtes Serumeisen ohne Hinweise für eine gesteigerte Hämolyse sowie eine Vermehrung von Proto- und Koproporphyrin. Nach Absetzen der INH-Medikation normalisierten sich alle Befunde. Es kam zur Retikulocytenkrise. Da INH ein Pyridoxinantagonist ist, spielt möglicherweise bei der Entstehung der sideroachrestischen Störung nach INH-Gaben auch ein sekundärer Vitamin B_6-Mangel eine Rolle.

Nach Absetzen von INH führte eine zusätzliche Pyridoxin-Medikation zu einer Retikulocytose. Ähnliche Beobachtungen wurden bei Behandlung mit Chlorambucil, Stickstofflost und Busulfan gemacht. VERWILGHEN beobachtete 1965, daß bei Patienten, die unter Behandlung mit PAS und INH standen, nach Behandlung mit Cycloserin und/oder Pyracinamid eine Anämie mit Vermehrung der Sideroblasten im Knochenmark auftrat, die wieder verschwand, wenn man die zusätzlichen Medikamente wegließ.
In der Literatur findet sich erst im Jahre 1967 eine weitere Arbeit von FREDERICK, KLIPSTEIN, BERLINGER und REED, die sich mit dem Auftreten von Anämien und Stoffwechselstörungen unter Chemotherapie der Tuberkulose befaßt. Es werden 2 Patienten beschrieben, bei denen eine megaloblastäre Anämie aufgrund eines Folsäuremangels unter der Behandlung einer Lungentuberkulose mit INH und Cycloserin auftrat. Bei 120 Patienten mit Lungentuberkulose, die zusätzlich untersucht wurden, waren die Konzentrationen der Serumfolsäure in 7 von 12 Fällen unterernährter Patienten unter dem Normalwert und in 5 von 24 Fällen normalernährter Patienten mit unbehandelter Tuberkulose, in 15 von 29 Fällen bei Patienten, die INH oder Cycloserin erhielten, aber nur bei 2 von 55 Patienten, die andere Tuberkulostatica erhielten. In vitro-Studien zeigten, daß das INH einen hemmenden Effekt auf das Wachstum von Lactobazillus casei nur in einer Konzentration hatte, die weit über der pharmakologischen lag. Das Cycloserin hatte einen ähnlichen Effekt bereits bei einer Konzentration, die nur dreimal größer als die therapeutische war. Bei beiden Patienten mit megaloblastärer Anämie waren die Vitamin B_{12}-Konzentrationen wie bei den 36 Patienten mit unbehandelter Tuberkulose im Normbereich und nur bei 3 Patienten mit Behandlung unter dem Normalwert. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen 1966 McCURDY, DONOHOE, BLEIFELD und GEHRMANN und vor ihnen 1962 REDLEAF und 1963 - 1965 HEINIVAARA und PALVA. Diese Autoren hatten in den früheren Jahren schon beobachtet, daß der Folsäuremangel

häufig bei Patienten mit unbehandelter Tuberkulose auftritt. Sie vermuteten übereinstimmend, daß dieser Folsäuremangel in erster Linie auf eine unzureichende Ernährung zurückzuführen sei. Zusätzlich wurde übereinstimmend festgestellt, daß die signifikant größere Häufigkeit eines Folsäuremangels bei unzureichend ernährten Patienten, die zusätzlich Cycloserin einnahmen und die Ergebnisse der in vitro-Studien vermuten lassen, daß dieses Arzneimittel für den Folsäuremangel in einigen Fällen verantwortlich gemacht werden kann. Die Pathogenese war jedoch unbekannt. WHITFIELD, der 1970 Zusammenhänge zwischen Bluterkrankungen und Tuberkulose postulierte, beobachtete ebenfalls das Auftreten hämolytischer Anämien unter der Behandlung mit Aminosalicylsäure und Streptomycin bei 36 % von 14 untersuchten Patienten. Bei einer anderen Untersuchung an 68 Patienten, die diese Medikamente einnahmen, hatten 9 von 10 Patienten Folsäurespiegel unter dem Normalwert im Gegensatz zu 35 % einer Kontrollgruppe mit ähnlichen Krankheitsfällen. Auch eine folsäurehaltige Ernährung konnte diesen Mangel nicht korrigieren. Im gleichen Jahre untersuchten GLASSER, WALKER und HERION 40 Patienten mit einer Miliartuberkulose und 24 Patienten, die außer einer Tuberkulose hämatologische Erkrankungen zeigten, wobei es ihnen darauf ankam, herauszufinden, ob die Blutkrankheit als Grunderkrankung oder als Folgeerkrankung bei der Tuberkulose anzusehen sei. Sie fanden heraus, daß eine Leukopenie, eine Leukocytose, eine Monocytose und die Anämie immer als Folge einer Tuberkulose auftreten, da diese Erscheinungen nach einer tuberkulostatischen Therapie verschwinden. Statistisch gesehen hatten nur 5 der 40 untersuchten Patienten keine hämatologischen Abweichungen. Eine Anämie trat bei 63 % entweder allein oder in Kombination mit anderen Blutbildveränderungen auf. Eine Leukopenie trat mit 32 % mehr als dreimal häufiger auf als eine Leukocytose. Eine Monocytose sahen die Autoren in 23 % der Fälle, jedoch praktisch nie als einzige Veränderung. Auffälligerweise lag die Mortalität bei Patienten mit Tuber-

kulose und leukämischen Blutbildern oder einer Pancytopenie, die nur mit Tuberkulostatica behandelt wurden, bei fast 100 %. Hier wird die zugrundeliegende Bluterkrankung für die äußerst ungünstige Prognose verantwortlich gemacht. Daß es sehr häufig schwierig ist, bei primären Bluterkrankungen eine zusätzliche Tuberkulose zu diagnostizieren, zeigt uns ein Fall, den LIAUDET, TAYOT, CRAMER und SAGIVGNY 1971 beschreiben. Sie beobachteten einen Fall von Anämie mit Leukoneutropenie, myeloblasto-promyelocytärer Infiltration des Knochenmarks, cytologischen Anomalien der granulären Reihe, Antigendefizit der Erythrocyten und enzymologischen Anomalien der Erythrocyten, der die wesentlichsten Merkmale der refraktären Anämie mit partieller Myeloblastose aufwies. Erst nachdem der Patient ad exitum gekommen war, konnte bei der Obduktion eine Tuberkulose nachgewiesen werden, die klinisch nicht bemerkt wurde und die in der Lunge, der Leber, der Milz und dem Knochenmark aufgetreten war. Ähnliche Beobachtungen machten in neuerer Zeit STIEGLITZ und WERNER. Auch sie weisen darauf hin, daß bei hämatologischen Erkrankungen nicht selten infolge Abwehrschwächen als Komplikation oder auch als Ursache der Blutkrankheit eine Tuberkulose, insbesondere eine generalisierte Miliartuberkulose vorliegen kann. Wenn pulmonale Herde nicht nachweisbar sind und Untersuchungen auf Erreger negative Resultate ergeben, ist die Feststellung einer Tuberkulose bei hämatologisch Kranken schwierig, da die sonst auf Tuberkulose hinweisende Symptomatik (z.B. Fieber, beschleunigte BSG, Anämie, Mattigkeit, Gewichtsverlust etc.) in gleichem Maße auch durch die Blutkrankheit hervorgerufen werden kann. Als alternative Untersuchungsform bietet sich die relativ einfach durchzuführende Methode der Knochenmarksbiopsie an, da das Knochenmark neben Lunge und lymphatischem System zu den am häufigsten betroffenen Organen bei der Miliartuberkulose gehört. Hierbei ist die histologische Untersuchung von Schnitten eines Knochenmarkzylinders aussagekräftiger als die Beurteilung von Markbröckelausstrichen.

Zu fehlerhaften Untersuchungsergebnissen kann es auch aufgrund einer anderen, im Jahre 1965 von SAPOZHNIKOVA gemachten Feststellung kommen. Der Autor untersuchte die Beziehungen zwischen der Form und Phase der Tuberkulose, der Intoxikation, und der Kapillarresistenz und -permeabilität. Bei einer Gruppe von 114 Patienten, davon 96 mit aktiver Erkrankung, zeigte sich, daß die Resistenz am meisten bei der hämatogen-disseminierten Form betroffen ist, was mit der Hypersensibilität des Gefäßsystems zusammenhängt. Eine markante Resistenzerniedrigung kann während der destruktiven und infiltrativen Phase der Erkrankung beobachtet werden. Bei 71 % der Patienten wurde ein quantitativer Zusammenhang zwischen der Resistenzerniedrigung und dem Grad der Intoxikation gefunden. Zwischen der Kapillarresistenz und -permeabilität wurden keine Beziehungen nachgewiesen.
LINE, SEITANIDIS, MORGAN und HOFFBRAND untersuchten 1970 noch einmal 33 Patienten mit Tuberkulose vor und nach einer dreimonatigen Chemotherapie. Zu Beginn der Behandlung waren 7 Patienten (21 %) anämisch. Alle 7 Patienten litten an einer aktiven Tuberkulose, und die aufgetretene Anämie schien durch ein Zusammenwirken einer Eisenverwertungsstörung sowie eines Eisen- und Folsäuremangels zustandezukommen. Das Serumeisen war bei 66 % unter dem Normwert, und bei 34 % war das Knochenmark eisenfrei. Bei 56 % fand sich ein positiver FIGLU-Test und bei 55 % traten Megaloblasten auf. Nach einer dreimonatigen Chemotherapie wurde ein signifikanter Anstieg des Hämoglobins beobachtet, obwohl die 7 anämischen Patienten weiter anämisch blieben. Die Anzahl der positiven FIGLU-Tests ging deutlich zurück, auch zeigten sich Anstiege des Serumeisens und der Folsäure. Trotz allem fanden sich noch bei 61 % der Gesamtpatienten Megaloblasten als Ausdruck einer Resorptionsstörung und bei 30 % der Knochenmarksuntersuchungen ein Eisenmangel. Der Vitamin B_{12}-Mittelwert fiel zwar von 425 pg/ml auf 348 pg/ml bei den behandelten Patienten, es konnte jedoch keine deutliche Änderung in der Vitamin

B_{12}-Absorption beobachtet werden. Die Autoren konnten die in den Jahren 1960 bis 1970 von den vorherigen Untersuchern gemachten Feststellungen im wesentlichen bestätigen. In der neueren Literatur finden sich 1972 bei BÖHM Angaben über arzneimittelinduzierte Anämien. Der Autor weist jedoch darauf hin, daß die auslösende chemische Substanz vorausgehend mindestens einmal appliziert werden und zusätzlich eine abnorme individuelle Disposition gegeben sein muß. Zu der gleichen Auffassung kommen MUELLER-ECKHARDT, KRETSCHMER und COBURG, die bei 3 untersuchten Patienten PAS-allergische Antikörper nachweisen konnten. Bei 2 dieser Patienten hatte sich nach intravenösen Infusionen von PAS eine akute hämolytische Anämie entwickelt. Eine ähnliche Beobachtung machen DAUSSET und CONTU 1967. Das Auftreten medikamentös induzierter, allergischer Antikörper, die sich gegen rote Blutzellen richten und zu einer hämolytischen Anämie führen, gilt jedoch nach neuesten Forschungen als äußerst selten. Im Verlaufe einer tuberkulostatischen Behandlung, insbesondere mit PAS, gibt es im gesamten Schrifttum erst 10 serologisch nachgewiesene Fälle mit PAS-spezifischen, erythrocytären Antikörpern, die mit einer immunhämolytischen Anämie kombiniert waren.

VII. Therapie der Anämien bei Tuberkulose in der Literatur mit Ergebnissen

Wie wir im vorangegangenen Kapitel gesehen haben, kommt es bei der Tuberkulose nicht nur zu einer sogenannten Infektanämie, d.h. in der Hauptsache zu einer hypochromen Anämie, sondern auch zu megaloblastären Anämien oder zu immunhämolytischen Anämien, entweder aus der Grunderkrankung resultierend oder mit ihr parallel einhergehend. Infolgedessen ist auch die Therapie vielgestaltig und nicht auf ein einziges Therapeutikon beschränkt. Im folgenden soll nun auf die Therapieversuche, die von verschiedenen Autoren in den Jahren 1960 - 1970 angestellt wurden, eingegangen werden. Über die Rolle des Kobalt wurde bereits im Kapitel "Anämie bei Tuberkulose" berichtet.
Im Jahre 1963 findet sich erstmals in der japanischen Literatur eine Untersuchung an 2.309 Patienten mit Lungentuberkulose in 7 japanischen Hospitälern, die von KAKU, CHIDA, NAGAOKA, TAKEYA, NAKAMURA, KUMAGAI, MINOHARA, TOYOHARA, SEGAWA, TANAKA, NOBUHARA, KUSUNOKI, OGUSHI und ICHIMARU gemeinschaftlich durchgeführt wurde. Von den angegebenen Patienten lag das Hämoglobin bei 158 Patienten unter 75 % (nach SAHLI). Alle diese Patienten wurden ausschließlich mit Fe-Gluconat behandelt. Die Autoren kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

1.) Der Hämoglobinausgangswert vor Einnahme des Fe-Gluconats betrug 66 % und erhöhte sich in 15 Tagen auf 78 %.

2.) Der Hämoglobinwert bei 72,5 % der anämischen Patienten stieg in 15 Tagen um mehr als 5 % an, bei 44,9 % um mehr als 10 %. Über einen Zeitraum von 30 Tagen stieg dieser Wert bei 73,7 % um mehr als 5 % und bei 54,5 % um mehr als 10 %.

3.) Der Anstieg der Reticulocyten war nicht bemerkenswert, betrug jedoch in 15 Tagen 2 ‰ (3,5 ‰ bis 5,5 ‰).

4.) Der Färbeindex stieg in 15 Tagen von 0,85 auf 0,95.

5.) Die Gesamtzahl der Erythrocyten stieg nur unwesentlich an.

Als wichtigste Begleiterscheinungen der Therapie mit Eisengluconat wurden Magenschmerzen, Schwindel und Appetitlosigkeit beobachtet. Über die Resorption organischer Eisenkomplexe, insbesondere der ^{59}Fe(III)-Hydroxid-Polymaltose, bei Personen mit und ohne Eisenmangel gibt uns eine im Jahre 1963 erschienene Arbeit von TAMBURINO, COLOMBRITA und PUGLISI Auskunft. Der Grund für die Untersuchungen war die 1961 von RAGEN, WALKER, SHARLING und PILLOW sowie von WEAVER, GARDIER, ROBINSON und BUNDE gemachte Feststellung, daß organische Eisenverbindungen ebenso gut resorbiert werden können wie anorganische Eisen(II)-Salze. Dabei beziehen sich die 1961 gemachten Feststellungen insbesondere auf Eisen(III)-Hydroxid-Verbindungen mit verschiedenen Kohlehydraten, aber auch auf das in Hämoglobin und Serum enthaltene Eisen. Es wurde festgestellt, daß die Resorption von oral verabfolgtem Fe(II)-Sulfat durch die gleichzeitige Verabfolgung von Essen oder Natriumphytat verschlechtert wird. Sie wird hierdurch jedoch nicht beeinflußt, wenn das Eisen als Hämoglobin oder Serum verabfolgt wird. Ascorbinsäure hingegen verbessert die Resorption von mit der Nahrung zugeführtem Fe(II)-Sulfat, während sie keinen Effekt auf zu den Mahlzeiten gegebenem Hämoglobin hat.
Aus diesen Tatsachen schlossen im Jahre 1962 TURNBULL, CLETON und FINCH, daß bestimmte Eisenkomplexe auf einem anderen Wege verwertet würden. Diese Komplexe sollten ohne Freisetzung von Eisenionen aus der Komplexbindung direkt utilisiert werden können.
Aufgrund dieser Beobachtungen prüften TAMBURINO und Mitarbeiter die Resorption eines organischen Eisen(III)-Komplexes, nämlich der Eisen(III)-Hydroxid-Polymaltose, die für die Versuchsreihe mit ^{59}Fe markiert wurde.
Die Untersuchungen erfolgten an Erwachsenen, die nach

ihren Hb-Werten in je eine Gruppe mit Werten über 70 % (= 11,2 g%) und niedrigerem Hb eingeteilt waren. Letztere bestand aus Blutspendern, deren Anämie von wiederholten Blutentnahmen herrührte. Jeder Proband erhielt an einem Tage morgens, mittags und abends, je 5 ml Sirup, der 25 mg Fe^{3+}, entsprechend 1 µg ^{59}Fe, enthielt, per os verabfolgt. Für jeden Probanden wurde der Prozentsatz des resorbierten, verwerteten und in Hämoglobin eingebauten ^{59}Fe bestimmt. Die Resorption wurde aus der Differenz zwischen dem zugeführten und dem mit den Faeces ausgeschiedenen markierten Eisen bestimmt, wobei solange kontrolliert wurde, bis die Radioaktivität auf den Ausgangswert zurückgegangen war, was nach 6 - 20 Tagen der Fall war. Die Verwertung des ^{59}Fe zur Hämoglobinbildung wurde bestimmt, indem der Anstieg der Radioaktivität in den zirkulierenden Erythrocyten solange gemessen wurde, bis ein konstanter Wert erreicht war, wozu je nach Fall zwischen 7 und 15 Tagen erforderlich waren. Die Radioaktivitätsbestimmungen erfolgten durch eine Szintillationsprobe mit einem durch Thallium aktivierten Kaliumjodidkristall unter Verwendung eines Analysendiskriminators. Die erhaltenen Werte sind in den folgenden beiden Tabellen dargestellt, wobei die erste Tabelle die Probanden mit einem Hb-Spiegel über 70 % (= 11,2 g%), die zweite Tabelle die Blutspender mit einem Hb-Spiegel unter 70 % darstellt. In jeder Tabelle sind außer den Hb-Werten (in Prozent und in g%) die Zahl der Erythrocyten, das Verhältnis von Erythrocyten zu Plasma (in Prozent des totalen Erythrocytenvolumens zum totalen Blutvolumen = Hämatokrit), das Serumeisen, der Prozentsatz des aus der Tagesdosis resorbierten Eisens (3 µg ^{59}Fe entsprechend 7,5 mg Fe^{3+}) und das in Hämoglobin eingebaute Eisen (in Prozent der Tagesdosis und in Prozent der resorbierten Menge) aufgeführt. Aus den Werten der Resorption und Verwertung zur Hämoglobinbildung wurden berechnet: Der Durchschnitt (m), die Standardabweichung (δ), der Standardfehler des Durchschnitts (δ m) und der Standardfehler der Abweichung ($\delta\delta$).

Tabelle 1

Erwachsene mit Hämoglobin-Werten über 70 %

Fall	Hb %	Hb g%	Ery. Mio./ µl	Hkt %	Serum-eisen µg/%	resorb. Eisen in % d. Dosis	Fe zur Hb-Bildung in % d. Dosis	Hb-Bildung in % des resorb. Fe
R.C.(w) 54J., 83kg	82	13,1	4,60	41	110	6,1	4,2	68,8
D.T.(w) 48J., 71kg	75	12,0	4,49	40	96	12,4	9,9	79,9
G.F.(w) 50J., 75kg	71	11,36	4,35	38	89	17,5	15,7	89,1
B.G.(m) 46J., 74kg	75	12,0	4,50	39	90	7,9	6,9	87,3
P.A.(m) 53J., 70kg	80	12,8	4,71	40	112	8,5	6,7	78,8
Durch-schnitt ($m \pm \delta m$)						10,48± 1,8	8,68± 1,7	82,8± 3,2
Stan-dardab-weich. ($\delta \pm \delta\delta$)						4,05± 1,2	3,95± 1,2	7,3± 2,3

Auswertung:

Wird Fe (III)-Hydroxid-Polymaltose nach den Mahlzeiten oral verabreicht, werden sowohl von Personen mit normalem Eisenbestand als auch von solchen mit geringfügig vermindertem (Hb über 70 %) durchschnittlich 10,48 % der gegebenen Dosis resorbiert. Zur Hämoglobinbildung gelangen 8,68 % der gegebenen Dosis, was 82,8 % des resorbierten Eisens entspricht.

Tabelle 2

Blutspender mit Hämoglobinwerten unter 70 %

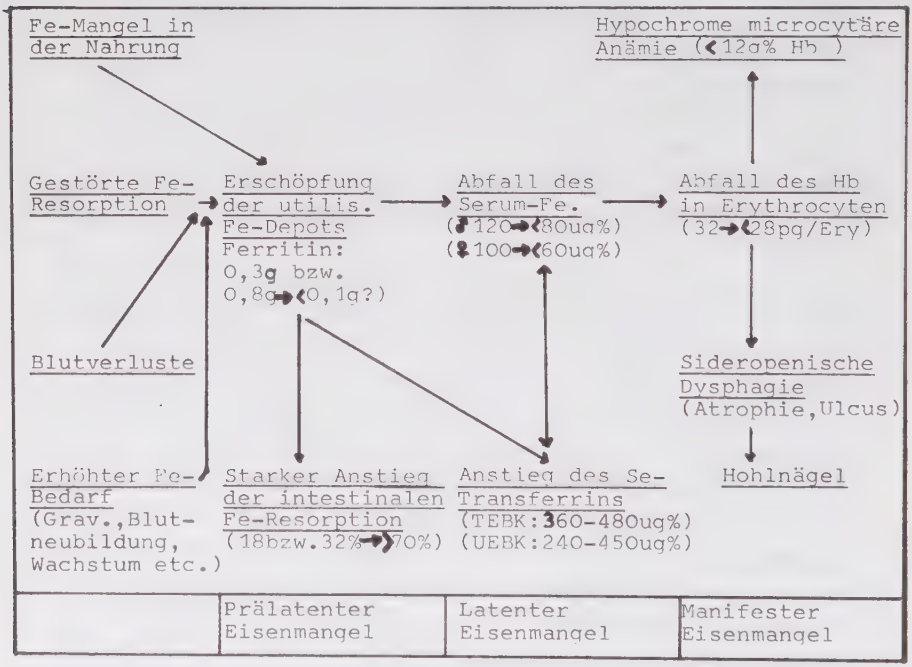
Fall	Hb %	Hb g%	Ery. Mio./µl	Hkt %	Serum-eisen µg/%	resorb. Eisen in % d. Dosis	Fe zur Hb-Bildung in % d. Dosis	Hb-Bildung in % des resorb. Fe
B.S.(m) 31J., 62kg	67	10,7	4,12	35	90	12,9	11,4	88,3
R.D.(w) 47J., 99kg	52	8,3	4,01	31	32	21,7	19,2	88,5
P.E.(w) 21J., 66kg	59	9,4	3,92	30	77	23,0	19,3	83,9
N.M.(w) 45J., 83kg	53	8,5	3,81	28	58	24,3	21,2	87,2
F.G.(m) 34J., 67kg	64	10,2	4,10	34	67	9,8	9,1	92,9
Durchschnitt ($m \pm \delta m$)						18,34 ± 2,3	16,04 ± 2,1	88,1 ± 1,3
Standardabweich. ($\delta \pm \delta\delta$)						5,35 ± 1,6	4,86 ± 1,5	2,9 ± 0,9

Auswertung:

Bei Patienten mit Eisenmangelanämie ist gegenüber der ersten Gruppe die intestinale Resorption des geprüften Eisenkomplexes wesentlich höher. Sie beträgt durchschnittlich 18,34 % der gegebenen Dosis. Der Prozentsatz des für die Hämoglobinbildung utilisierten Eisens steigt ebenfalls. Er beträgt 16,04 % des verabfolgten, entsprechend 87,4 % des resorbierten Eisens.

Zusammenfassend konnten die Autoren sagen, daß Fe(III)-Hydroxid-Polymaltose eine effektive Eisentherapie ermöglicht. Ihre Resorption ist ebenso gut wie die von Fe(II)-Salzen, wenn die Verabfolgung nüchtern erfolgt, sie wird darüber hinaus nicht durch Nahrungsaufnahme beeinflußt. Wegen dieses Vorteils ist sie Fe(II)-Salzen vorzuziehen, weil diese nach der Mahlzeit eingenommen werden sollen, um die bei Nüchterneinnahme häufig auftretenden gastrointestinalen Nebenwirkungen zu vermeiden. Der unterschiedliche Einfluß gleichzeitiger Nahrungsaufnahme auf die Resorption von Fe(II)-Salzen und verschiedenen Eisenverbindungen kann durch einen abweichenden Resorptionsmechanismus dieser Salze gegenüber eisenhaltigen Komplexverbindungen erklärt werden.
Gleichartige Untersuchungen stellen im Jahre 1967 HEINRICH, BARTELS, HAUSMANN, PFAU und KRUSE mit dem Hamburger Großraum-Radioaktivitätsdetektor an, wobei die Meßmethode im Prinzip die gleiche ist wie bei TAMBURINO. Sie messen die ^{59}Fe-Gesamtkörperretention an Männern und Frauen mit normalem Eisenstoffwechsel und prälatentem, latentem sowie manifestem Eisenmangel. Als Normalbereiche der Eisenresorption wurden bei gesunden Männern 4,0 bis 35,0 (Mittelwert 18,7 $\pm$ 8,2) % und bei gesunden menstruierenden Frauen 16,3 bis 44,8 (Mittelwert 31,7 $\pm$ 8,1) % der oralen ^{59}Fe-Testdosis ermittelt.
Vergleichende Untersuchungen der intestinalen ^{59}Fe-Resorption von BARTELS und HEINRICH hinsichtlich des cytochemisch nachweisbaren diffusen Eisens in den RES-Makrophagen des Knochenmarks ergaben, daß die Eisenresorption immer dann stark erhöht ist, wenn in den RES-Makrophagen des Knochenmarks kein oder nur noch Spuren von diffusem Eisen nachweisbar sind. Ausnahmen von dieser Regel fanden sich nur bei gestörter Eisenresorptionsregulation (z.B. bei der sideroachrestischen Anämie). Bei Männern mit manifestem Eisenmangel (Anämie) ist die intestinale ^{59}Fe-Resorption auf 90,5 bis 100 % (Mittelwert 95,3 %) der Testdosis heraufgesetzt. Gegenüber dem Normalbereich ebenfalls bereits stark erhöht war die Resorption auch schon bei Männern mit latentem oder

erst prälatentem Eisenmangel, die in der Regel Blutspender sind. Beim prälatenten Eisenmangel der gesunden menstruierenden Frau ist die Resorption auf 48 - 90 % (Mittelwert 67,7 %) und beim latenten Eisenmangel auf 60 - 100 % (Mittelwert 82,5 %) der Testdosis heraufgesetzt. Frauen mit klinisch manifestem Eisenmangel (Anämie) wiesen eine ^{59}Fe-Resorption auf, die genauso stark heraufgesetzt war wie bei gesunden Frauen mit erst latentem Eisenmangel. Die Gesamtkörperretentionsmessung ermöglicht über den Nachweis einer über den Normalbereich hinaus erhöhten intestinalen ^{59}Fe-Resorption die Diagnostik eines latenten oder auch erst prälatenten Eisenmangelzustandes beim Menschen. Über die Entwicklung der biochemischen und klinischen Symptomatologie des prälatenten, latenten und manifesten Eisenmangels beim Menschen gibt die folgende Abbildung einen Überblick:



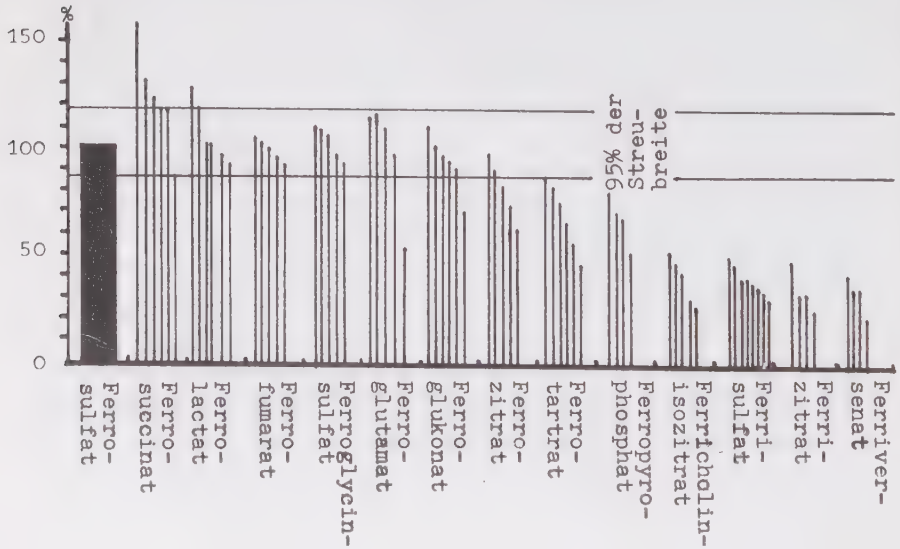
Die ^{59}Fe-Resorption mit dem Gesamtkörperretentionstest eignet sich in hervorragender Weise zur Beurteilung des Effeks einer oralen oder parenteralen Eisentherapie. HEINRICH und Mitarbeiter fanden heraus, daß bei Personen mit prälatentem und latentem Eisenmangel in der Regel die intravenöse Injektion von 1g Fe^{3+} genügt, um die Eisendepots aufzufüllen und damit auch die erhöhte ^{59}Fe-Resorption zu normalisieren. Ferner wies er nach, daß orale Eisenpräparate in der Regel so schlecht resorbiert werden, daß selbst mit der oralen Verabfolgung von 20 - 50 g Eisen (als Ferrlecit, Ferro-Cedoxon, Ferrophor, Ferrosanol, Hämatopan, Plastulen, Spartocine etc.) bei Personen mit prälatentem und latentem Eisenmangel keine Auffüllung der erschöpften Eisenreserven und damit Normalisierung der Eisenresorption erzielt werden kann. Der Grund für die schlechte Resorbierbarkeit des in manchen oralen Eisenpräparaten enthaltenen Eisens kann sowohl durch eine mangelhafte Löslichkeit als auch durch den Zusatz von die Eisenresorption hemmenden Verbindungen bedingt sein. In den üblichen oralen Eisenpräparaten heute noch enthaltene Verbindungen wie Aminosäuren, B-Vitamine und deren Coenzyme, Spurenelemente, Kohlenhydrate, Leber- und Hefeextrakte etc. fördern die Eisenresorption nicht und stehen in keiner pathophysiologischen Beziehung zur erwünschten Therapie eines Eisenmangelzustandes, ja sie sind sogar sehr wahrscheinlich die Ursache für die schlechte Resorbierbarkeit der meisten kommerziellen Eisenpräparate. Resorbiertes ^{59}Fe ist schon nach 8 - 10 Tagen zu etwa 75 % in das Häm der mit etwa 100 - 120 Tagen Lebensdauer im peripheren Blut zirkulierenden Erythrocyten eingebaut. Bei Vorliegen einer gastrointestinalen Blutungsquelle oder einer Hämoptoe etc. werden verschieden große Mengen von ^{59}Fe-markierten Erythrocyten ausgeschieden. Ähnliche Befunde wurden vor und nach Blutspenden erhoben. Nach Beseitigung der Blutungsquellen fällt die erhöhte ^{59}Fe-Gesamtkörperumsatzrate sofort wieder auf normale Werte. Eine gleichartige Untersuchungsserie wurde auch mit dem Vitamin B_{12} (= Cyanocobalamin), seiner physiologischen Depotform Aquocobalamin und

dem Vitamin B_{12}-Coenzym durchgeführt, die mit ^{56}Co, ^{57}Co, ^{58}Co oder ^{60}Co markiert wurden. HEINRICH und Mitarbeiter kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:
Bei erhaltener Produktion und Sekretion des endogenen Intrinsic factor ist das absolute Ausmaß der Intrinsic factor-abhängigen Vitamin B_{12}-Resorption auf 1,5 µg Vitamin B_{12} pro Dosis beschränkt, während durch Diffusion niemals mehr als 0,9 % der oralen Testdosis zur Resorption gebracht werden können. Es ließ sich berechnen, daß Menschen mit normaler endogener Intrinsic factor-Sekretion mit jeder Hauptmahlzeit jeweils 5 - 10 µg Vitamin B_{12} aufnehmen müssen, damit 2,4 bzw. 2,8 µg Vitamin B_{12} Intrinsic factor-abhängig zur Resorption gebracht werden und zur Deckung der Stoffwechselumsatzrate von 2,5 µg Vitamin B_{12}/Tag im Gesamtkörper des Menschen dienen können. Bei Patienten mit unterbrochener Bildung bzw. Sekretion des endogenen Intrinsic factor (z.B. bei perniciöser Anämie) fällt diese Intrinsic factor-abhängige Vitamin B_{12}-Resorption weg, und es sind 300 µg Vitamin B_{12} als Einzeldosis pro Tag erforderlich, um die notwendigen 2,4 µg Vitamin B_{12} pro Tag durch Diffusion zur Resorption zu bringen. Die angegebenen 300 µg Vitamin B_{12} sind gleichzeitig die orale tägliche Erhaltungsdosis zur Behandlung einer perniciösen Anämie. Zur Beseitigung einer megaloblastären Anämie und zur Normalisierung des Vitamin B_{12}-Gesamtkörperpools beim Menschen sind etwa 4.500 µg Vitamin B_{12} zur Resorption zu bringen. Das bedeutet etwa 64 Einzeldosen von jeweils 10 mg Vitamin B_{12} oder 11 Einzeldosen von jeweils 100 mg in Abständen von etwa 3 bis 4 Tagen oral zu applizieren.
Hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit wies HEINRICH nach, daß das Vitamin B_{12}-Coenzym vom Menschen nach oraler Gabe physiologischer Mengen (0,1 - 1,0 nMol) schlechter resorbiert wird als Cyanocobalamin oder Aquocobalamin. Auch die intramuskuläre Injektion zeigt keine Vorteile. Beiden Verbindungen ist das Aquocobalamin hinsichtlich Retention weit überlegen. Der Autor bezeichnet die therapeutische Anwendung des Vitamin B_{12}-Coenzyms als sinnlos, da aus einer

oral als Kapsel verabreichten Menge dieses Präparat von 1.000 µg weniger als 0,9 % resorbiert und mehr als 99 % unverwertet mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Bei einem Gesamtkörpergehalt von 5.000 µg Vitamin B_{12}-Coenzym kann eine so geringe resorbierte Menge pharmakodynamisch nicht wirksam sein. Das in größerem Umfange resorbierbare Cyanocobalamin bzw. besser retinierbare Aquocobalamin wird im Körper rasch und vollständig in B_{12}-Coenzym umgewandelt und gespeichert. Nach Aussagen des Autors hat das B_{12}-Coenzym neben dem Vitamin B_{12} keine Existenzberechtigung in der Therapie und ist nur von wissenschaftlichem Interesse.

Das genaue Gegenteil der von HEINRICH gemachten Aussagen behauptet noch ein Jahr zuvor HEILMEYER. Er hält die orale Therapie mit Eisenpräparaten auch in Verbindung mit Vitaminzusätzen etc. für durchaus sinnvoll. Als Grundgesetz einer Therapie soll gelten, daß zuerst die Ursache des Eisenmangels zu suchen und zu behandeln ist und dann mit Eisen behandelt werden muß, und zwar zunächst in oraler Anwendung. Er beruft sich auf Versuche von BRISEN und HALLBERG mit radioaktiv markiertem Eisen, die Ferrosulfat mit anderen Eisenverbindungen verglichen und die nach 24 Tagen in die Erythrocyten eingebaute Menge untersuchten. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, daß Ferropräparate besser aufgenommen werden als Ferripräparate. Aber auch die Ferropräparate sind nicht alle gleichwertig. Ferrosulfat gehört neben dem Ferrolactat und dem Ferroglyzinsulfat zu den besten Präparaten. Überraschend war der Befund, daß Ferrosuccinat besser als Ferrosulfat resorbiert wird. Das gab den Anlaß dazu, die Wirkung der Bernsteinsäure zu erforschen. Es konnte nachgewiesen werden, daß die Bernsteinsäure eine direkte Wirkung auf den Transfer von Eisen durch die Mucosazellen ausübt. Auch die Resorption von Ferrosulfat konnte durch steigende Mengen Ascorbinsäure verbessert werden, worauf sich die Empfehlung von ascorbinsaurem Eisen im Überschuß mit Vitamin C (Ceferro) gründet. Die beste Tagesdosis wird von den Autoren mit 100 - 300 mg Ferro-Eisen angegeben, was etwa 1 - 3 Plastulen täglich entspricht. Zusatz von

HCL bei Anaciden ist zu empfehlen, andere Zusätze, außer Vitamin C, sind ohne Effekt. Bei gastrointestinalen Störungen oder Resorptionsstörungen muß zur parenteralen Eisentherapie übergegangen werden. Diese Behandlung hat jedoch auch ihre Gefahren. Es wurden schwere, sogar tödliche Kollapse beschrieben, namentlich dann, wenn die totale Eisenbindungskapazität stark herabgesetzt war. Diese Nebenerscheinungen zeigten sich nicht bei der intramuskulären Anwendung von Eisendextran. Man konnte damit bis zu 200 mg Eisen in 4 ccm gelöst in einer Injektion verabreichen. Ein auf dieser Basis beruhendes Präparat (Myofer) wurde nach Auftreten von Sarkomen am Ort der Injektionsstelle bei der Erprobung an Ratten wieder aus dem Handel gezogen, obwohl nach langzeitiger Anwendung beim Menschen in keinem Falle ein Sarkom beobachtet wurde. Das Dextraneisen wurde durch ein Sorbitoleisen (Jectofer) ersetzt, welches im untersuchten Zeitraum das parenterale Eisenpräparat der Wahl darstellte. Hinsichtlich der Dosierung gilt die Regel, daß etwa 200 mg Eisen notwendig sind, um 1 g% Hb zu ersetzen. Zusätzlich fügt man noch 1 g zur Auffüllung der Eisendepots hinzu. Über die Eisenresorptionsgröße verschiedener Eisenpräparate mit der Markierungsmethode nach BRISE und HALLBERG gibt die folgende Tabelle einen Überblick:



Auch ein Jahr nach Erscheinen der Arbeiten von HEINRICH, also im Jahre 1968, ist HEILMEYER immer noch der gleichen Ansicht, obwohl er die Zugabe von HCL als nicht mehr notwendig erachtet. Bei der Behandlung einer perniciösen Anämie empfiehlt er die Behandlung mit großen Vitamin B_{12}-Dosen von 1.000γ täglich bis zum Eintreten der Retikulocytenkrise. Anschließend sollten monatlich etwa 100γ als Erhaltungsdosis verabreicht werden. Bei der Folsäuremangelanämie muß Folsäure in Form von Folsan in der Dosierung 3 x 5 mg/Tag gegeben werden. Zur Behandlung der immunhämolytischen Anämien eignet sich Prednison zur Unterdrückung der Antikörperbildung bzw. der Antikörperwirkung in einer Dosierung von 100 - 300 mg. Nach Restitution des Blutbildes genügt eine Erhaltungsdosis von 10 - 50 mg täglich je nach Schwere des Falles. In Fällen, die auf diese Therapie nicht ansprechen, muß die Splenektomie in Erwägung gezogen werden, da hierdurch die antikörperbesetzten Erythrocyten nicht mehr beschleunigt abgebaut werden und ein Hauptort der Antikörperbildung entfernt wird. Bei den Infektanämien ist seiner Meinung nach therapeutisch nur die Beseitigung des Infekts sinnvoll. Eisendosen können zusätzlich verabreicht werden, obwohl der Erfolg bei dieser Anämieform fraglich ist. Alle anderen Maßnahmen, von Bluttransfusionen abgesehen, hält er für sinnlos.

VIII. Kasuistik

1. Beschreibung des Krankengutes

Insgesamt wurden 1465 Krankengeschichten durchgearbeitet. In die Kasuistik aufgenommen wurden alle Fälle mit einem Hb-Wert unter 13,5 g bei Männern und mit einem Hb-Wert unter 12,5 g bei Frauen. Angegeben werden die jeweils niedrigsten Hb-Werte, die im Verlauf der stationären Behandlung gefunden wurden. Bei Patienten, die im gleichen Jahre mehrfach wegen einer Tbc aufgenommen wurden, wurde nur der letzte Krankenhausaufenthalt berücksichtigt und nur die hauptsächliche Tbc-Form in die Kasuistik aufgenommen. Bei Wiederaufnahme in einem anderen Jahr wurden die Patienten nur dann nochmals erfaßt, wenn eine unterschiedliche Tbc-Form vorlag. Nicht aufgenommen wurden diejenigen Fälle, die mit einer Hämoptoe bzw. Hämoptyse eingeliefert wurden bzw. im Verlauf der Behandlung eine solche erlitten. Gravide Frauen mit der Diagnose Lungentuberkulose blieben ebenfalls unberücksichtigt, da sich bei ihnen wie auch bei gesunden Frauen schon physiologischerweise eine Hb-Erniedrigung zeigte.

In der Kasuistik sind die Diagnosen mit arabischen Ziffern gekennzeichnet, die aus der folgenden Tabelle "Einteilung der Tuberkuloseformen nach Qualitätsdiagnosen" entnommen werden können. Aufgeführt sind die niedrigsten Hb-Werte, die im Verlauf der Behandlung auftraten sowie die Hb-Werte bei der Entlassung. Zusätzliche Diagnosen, sofern sie für die Entstehung oder die Prognose der Anämie von Bedeutung sind, werden in der letzten Rubrik der Kasuistik gesondert aufgeführt.

Einteilung der Tuberkuloseformen nach Qualitätsdiagnosen:

1) Exsudativ-infiltrativ
2) Exsudativ-cavernös
3) Exsudativ-produktiv
4) Exsudativ-produktiv-cavernös
5) In produktiver Umwandlung
6) Produktiv
7) Produktiv-cavernös
8) Reaktiviert-produktiv
9) Reaktiviert-produktiv-cavernös
10) Produktiv-cirrhotisch
11) Produktiv-cirrhotisch-cavernös
12) Reaktiviert-produktiv-cirrhotisch
13) Reaktiviert-produktiv-cirrhotisch-cavernös
14) Cirrhotisch
15) Cirrhotisch-cavernös
16) Reaktiviert-cirrhotisch
17) Reaktiviert-cirrhotisch-cavernös
18) Miliartuberkulose
19) Gemischtförmige Tuberkulose
20) Sepsis tuberculosa
21) Meningitis tuberculosa
22) Disseminierte Tuberkulose
23) Pleuritis tuberculosa exsudativa
24) Lymphknotentuberkulose
25) Chronische Tuberkulose

Laufende Nummer 1961	Nummer der Krankengeschichte	Alter	Geschlecht	Diagnose laut Tabelle	Hgb-Wert (Aufnahme)	Hgb-Wert (Entlassung)	Zusätzliche Diagnosen
1	10	34	m	6	11,5	12,2	Chron. Myelose
2	21	48	m	12	12,9	14,0	Subacidität
3	31	63	m	6	11,4	11,4	Asthma bronchiale
4	32	69	m	25	12,4	14,6	Hyperacidität
5	33	62	m	5	12,2	13,0	Lungenemphysem
6	41	55	m	9	10,1	10,4	Diabetes
7	48	50	m	8	13,0	13,8	
8	53	25	w	2	11,3	11,0	
9	54	39	m	2	12,3	12,8	Zustand nach B II
10	64	31	m	2	12,8	14,3	Kehlkopf-Tbc.
11	66	20	m	21	12,2	15,2	
12	79	26	m	19	12,0	15,8	
13	80	20	m	9	12,8	16,0	
14	83	48	m	6	12,4	14,6	
15	95	77	m	10	11,0	9,8	Bronchiektasen
16	97	62	m	7	13,2	13,7	
17	98	49	w	10	12,0	13,0	
18	110	53	w	2	10,4	13,0	Diabetes
19	111	69	m	13	12,4	13,2	Bronchiektasen
20	116	69	w	4	12,2	15,0	
21	122	69	w	4	10,8	14,3	
22	124	35	w	18	11,8	11,4	Megacolon
23	128	22	w	2	11,0	13,0	
24	133	69	m	19	11,0	14,8	
25	135	40	m	9	10,4	11,0	Bronchiektasen

26	157	57	m	10	9,6	12,5	Lebercirrhose
27	158	63	m	10	11,2	11,2	Leberparenchym-schaden
28	176	63	m	19	10,8	13,4	Zustand nach BII
29	178	63	w	4	10,8	12,6	
30	179	62	m	18	11,6	13,8	
31	190	23	w	2	11,4	12,6	Hyperthyreose
32	206	59	m	11	11,2	13,0	Subileus
33	217	59	m	19	9,6	11,0	Bronchiektasen
34	229	52	w	10	11,0	12,4	
35	239	79	m	19	12,4	13,0	Diabetes Bronchiektasen
36	251	23	m	2	12,0	15,4	
37	261	45	w	11	11,4	13,6	
38	266	35	m	2	10,0	15,4	Hepatosplenomegalie
1962							
1	9	41	w	7	8,0	12,1	
2	25	25	m	3	12,8	14,0	
3	39	50	m	19	13,2	13,4	Lebercirrhose
4	45	39	m	13	11,4	13,4	
5	52	66	m	19	11,8	14,2	Lebercirrhose
6	54	33	m	23	12,4	14,4	
7	69	42	m	2	12,6	15,6	Asthma bronchiale
8	74	76	m	11	11,0	12,7	
9	80	29	m	9	10,5	14,0	
10	93	27	w	8	12,0	13,0	
11	101	44	m	2	12,9	15,9	
12	106	42	w	8	9,8	13,0	
13	123	20	w	1	12,0	12,3	
14	125	62	m	9	13,0	13,8	
15	130	70	m	2	10,2	13,7	Cor pulmonale
16	134	49	m	10	12,6	15,8	
17	135	56	m	8	11,8	13,4	
18	140	63	m	7	9,4	12,8	Anacidität
19	142	49	w	2	10,8	13,0	
20	143	39	m	19	11,8	12,8	Anacidität
21	149	29	w	9	12,4	13,3	

22	152	59	w	10	11,0	13,0	Zustand nach Pneumolyse
23	158	33	m	12	12,0	12,8	
24	159	61	m	4	12,0	15,0	Morbus Bechterew
25	163	33	w	19	11,4	14,5	Anacidität
26	169	66	m	11	13,3	12,4	Anacidität
27	183	37	w	6	9,4	12,0	Zustand nach Pneumolyse
28	190	53	m	2	12,0	12,0	Diabetes
29	194	26	w	7	11,6	11,6	
30	199	14	w	1	11,4	14,2	
31	204	32	m	7	12,4	14,0	
32	210	53	m	6	12,9	14,5	
33	224	54	m	7	8,4	8,5	
34	229	34	w	11	12,0	12,4	
35	235	47	w	24	12,1	12,2	
36	236	72	w	2	11,7	14,0	
37	247	58	m	2	12,2	12,0	Myocardschaden
38	259	64	m	4	11,0	16,6	
39	261	56	m	19	12,5	14,4	Cor pulmonale
40	266	27	m	4	12,2	15,0	Gastritis
41	284	32	m	4	12,2	16,0	
42	287	34	m	10	11,4	13,3	
43	289	30	w	2	11,0	13,8	Bronchiektasen
1963							
1	3	70	m	3	12,4	15,0	
2	13	64	m	19	13,0	11,2	Lebercirrhose
3	26	75	m	19	13,0	13,8	
4	32	73	w	12	11,9	14,6	Anacidität, Leberparenchymschaden
5	35	39	w	10	10,5	12,1	
6	41	77	w	20	11,2	11,0	Diabetes
7	45	62	w	3	12,0	14,5	Varicosis
8	56	57	m	11	9,0	13,2	Hepatitis
9	65	65	m	11	12,8	13,0	Anacidität
10	72	57	m	2	13,0	14,4	
11	87	86	m	13	10,7	14,6	Osteoporose

12	88	16	m	23	12,6	16,0	
13	96	24	m	9	13,0	17,2	
14	103	43	m	9	12,0	16,0	Zustand nach B II
15	104	52	m	2	10,8	16,5	Osteomyelitis
16	120	60	m	2	11,5	12,0	
17	121	55	w	9	11,1	15,6	Gastritis
18	132	18	w	2	12,2	15,0	
19	136	70	w	2	10,6	12,8	Diabetes
20	162	65	w	2	11,4	12,0	Rectum-Carcinom
21	164	79	w	4	12,0	14,5	
22	174	50	m	13	13,2	15,2	Ulcus ventriculi
23	179	20	w	9	12,4	12,4	
24	185	75	m	4	11,2	12,4	Bronchiektasen
25	199	52	w	9	10,4	13,0	Endogene Depressionen
26	215	23	w	23	12,2	12,4	
27	218	69	m	24	12,3	13,6	
28	223	65	m	9	9,5	12,4	Leberparenchym-schaden
29	228	59	m	2	11,0	12,2	
30	237	38	w	2	10,2	11,0	
31	238	23	m	2	10,2	14,6	
1964							
1	7	15	w	2	11,8	12,8	
2	29	24	m	9	13,2	16,5	Ulcus duodeni
3	30	23	w	2	12,3	12,2	
4	33	26	m	9	12,8	15,2	
5	35	30	w	2	11,6	12,8	
6	44	20	w	24	10,0	10,0	
7	49	56	m	7	12,8	15,0	Lebercirrhose
8	58	71	m	24	13,0	11,8	Bronchiektasen Osteoporose
9	64	61	m	13	11,2	12,1	
10	69	43	m	13	10,2	13,8	
11	73	17	w	18	12,0	14,0	Chorioretinitis disseminata
12	88	77	w	2	10,6	10,8	Retikulosarkom
13	94	29	w	24	11,8	13,8	Spondylosis def.

14	96	26	m	9	12,3	15,4	
15	104	53	m	13	10,8	14,2	
16	107	39	m	17	10,8	11,0	
17	109	49	w	13	11,4	11,4	
18	119	31	w	11	11,2	16,0	
19	131	47	w	2	11,0	13,8	
20	136	40	w	2	5,2	11,4	
21	143	21	w	2	11,8	12,4	
22	144	57	m	2	12,4	10,0	Lebercirrhose
23	155	24	w	2	11,6	13,6	
24	158	64	m	11	11,7	11,7	
25	173	28	m	4	10,8	14,4	Kehlkopf-Tbc.
26	176	38	m	2	13,2	15,0	
27	189	34	m	23	12,3	15,4	
28	194	66	m	15	12,8	12,8	
29	200	55	m	13	9,4	10,0	Zustand nach B II
30	201	66	m	9	10,4	12,0	Lebercirrhose
31	205	29	w	9	11,8	12,4	
32	211	60	m	13	12,0	15,0	
33	213	34	w	4	6,2	12,0	Subacidität Leberschaden
1965							
1	6	33	w	7	11,8	12,0	
2	20	60	m	12	9,4	10,4	Megacolon
3	26	64	m	10	9,8	11,8	
4	30	24	m	9	13,0	14,7	
5	47	69	m	8	12,2	12,2	
6	57	53	w	7	11,3	14,0	Leberschaden
7	70	55	m	8	12,8	13,0	Lues latens
8	73	29	m	4	12,6	16,5	
9	79	29	w	19	7,8	11,8	Bleivergiftung
10	92	32	m	2	9,2	14,9	
11	94	20	w	9	10,0	12,2	
12	104	17	w	2	10,0	12,0	
13	107	45	m	13	12,8	16,6	
14	115	39	w	3	12,2	14,4	
15	121	29	w	23	10,2	13,3	Leberschaden

16	126	57	m	9	11,2	13,7	
17	131	32	m	2	12,8	17,0	
18	132	54	w	6	12,0	12,5	
19	136	68	m	9	11,0	13,3	Diabetes
20	148	61	m	18	12,0	14,6	
21	153	52	w	8	11,9	13,7	
22	157	22	w	2	12,0	13,0	
23	160	52	m	15	12,0	13,2	Leberschaden
24	174	23	m	2	10,0	12,3	
25	176	67	m	11	11,6	12,7	Ulcus ventriculi
26	188	45	w	13	10,4	13,6	
27	196	31	w	7	12,3	14,0	
28	203	62	w	12	11,0	12,9	
29	211	42	m	13	10,2	14,0	
30	214	63	m	10	12,7	13,4	
31	233	61	m	7	11,2	11,2	Zustand nach B II
32	236	52	m	10	11,3	11,3	Fettleber
33	238	37	w	24	10,0	14,0	
1966							
1	4	67	m	12	11,1	10,7	
2	7	51	m	7	12,0	15,0	Ulcus duodeni
3	14	60	m	12	12,2	12,3	
4	15	48	m	7	9,4	12,9	
5	18	47	m	12	11,9	14,6	Leberschaden
6	19	50	m	11	12,6	14,0	
7	39	60	m	13	11,4	14,2	Zustand nach B II Fettleber
8	40	19	w	5	12,0	13,0	
9	42	69	m	2	12,0	10,3	
10	51	47	w	9	12,1	13,0	
11	65	67	m	11	13,2	12,4	
12	79	63	m	13	7,8	8,0	Zustand nach B II
13	88	42	w	13	10,0	14,3	
14	101	36	w	24	12,0	12,6	Spondylosis def.
15	124	74	w	13	10,6	12,0	
16	127	75	w	12	9,0	13,0	Parkinsonismus
17	132	19	w	24	10,0	12,6	Latenter Diabetes

18	138	62	m	2	10,4	16,4	
19	146	49	m	13	12,9	14,5	
20	166	67	m	7	9,9	13,2	
21	173	52	m	13	13,0	14,7	
22	175	51	w	9	9,6	13,6	
23	180	70	m	9	12,9	16,0	Diabetes
24	182	46	m	9	9,8	11,2	Subacidität Leberschaden
25	206	57	m	13	10,6	13,6	
26	210	57	m	9	11,2	12,7	
27	214	20	w	7	11,2	13,8	
28	217	41	m	2	12,1	12,4	
29	219	32	m	2	12,3	13,4	
30	220	60	m	8	9,7	15,1	Lebercirrhose
31	227	19	m	7	10,8	14,2	
32	231	64	w	8	9,4	12,3	
33	236	54	m	9	12,0	13,7	
34	244	66	w	12	12,2	13,7	
1967							
1	10	50	m	12	13,4	13,8	Kehlkopf-Tbc.
2	11	29	m	7	12,2	10,0	Niereninsuffizienz
3	12	54	w	8	12,3	12,3	Hypertonie
4	18	19	m	9	12,4	14,0	
5	27	67	m	9	7,5	10,6	Herzinsuffizienz
6	36	46	m	6	11,4	14,2	
7	38	19	w	23	12,1	14,1	
8	40	66	w	7	11,2	11,5	
9	42	19	m	4	10,2	12,9	
10	43	58	m	9	7,1	9,7	Silikose
11	44	73	m	12	12,0	11,0	
12	45	59	m	7	9,8	13,4	Anacidität
13	50	38	m	9	11,8	11,8	
14	69	52	m	9	10,6	15,1	Alkoholiker
15	70	51	m	12	12,9	15,2	
16	74	62	w	13	11,0	11,9	
17	77	29	m	2	11,8	14,8	

18	81	53	m	13	11,4	14,1	
19	83	60	w	24	12,4	13,4	
20	87	88	m	7	10,1	10,1	
21	90	82	w	9	11,2	11,2	
22	91	45	w	7	10,0	12,9	Anorexia nervosa
23	101	65	m	9	12,6	13,9	Lebercirrhose
24	118	66	m	11	9,2	12,1	Herzinsuffizienz Generalisierte Amyloidose
25	130	25	m	3	11,5	14,0	
26	132	52	w	7	11,6	12,7	Chron. Hepatitis
27	144	85	w	9	9,0	9,0	
28	154	40	w	9	12,2	15,0	Hypertonie
29	155	69	w	2	12,5	12,5	Diabetes
30	158	17	w	1	12,6	13,0	
31	160	63	m	2	10,2	13,2	
32	164	60	m	10	5,8	6,5	Zungengrund- und Pharynxcarcinom
33	197	65	m	10	12,7	12,7	Magencarcinom
34	201	17	m	3	12,8	14,4	
35	204	54	w	9	12,7	14,2	Lues II
36	218	61	m	3	4,6	7,4	Hämosiderose der Leber
37	229	33	m	4	12,9	14,6	
1968							
1	16	91	m	13	9,3	12,0	Leberparenchym-schaden
2	60	35	w	9	6,0	11,6	Nieren-insuffizienz
3	68	30	w	6	12,0	13,7	
4	103	55	m	7	11,3	15,5	
5	118	76	m	13	10,0	12,4	
6	119	28	m	24	11,9	13,2	
7	128	19	w	2	11,5	13,7	
8	141	45	w	8	7,8	11,8	
9	172	75	m	13	10,8	13,0	
10	195	37	w	9	11,2	15,4	
11	205	35	m	9	10,8	17,0	

1969							
1	34	21	w	5	12,0	13,5	
2	48	68	m	12	12,6	16,7	Bronchiektasen Diabetes
3	55	37	m	9	12,8	16,4	
4	56	25	m	9	11,2	14,6	
5	71	56	m	7	12,8	14,8	Cor pulmonale Leberschaden
6	78	49	m	10	11,4	12,8	
7	85	16	w	2	9,4	13,9	
8	91	63	m	10	11,5	17,2	Fistelnde Knochen-Tbc. (2. Rippe rechts)
9	103	56	w	13	11,2	13,0	
10	161	29	w	12	11,6	10,4	
11	205	41	w	12	11,2	13,1	
12	208	28	w	9	11,8	14,4	
13	237	48	w	9	11,4	14,5	
1970							
1	22	47	w	13	11,6	13,8	Kleintropfige Leberverfettung
2	48	59	m	7	11,0	15,3	
3	124	68	m	2	12,4	13,0	
4	126	28	w	2	12,0	14,2	
5	129	48	m	2	10,8	15,4	
6	137	46	m	1	12,2	11,2	
7	142	43	m	2	11,9	14,9	
8	178	62	m	12	9,9	13,1	Diabetes Lungenemphysem
9	194	50	w	2	11,4	13,8	Kehlkopf-Tbc.
10	198	62	w	9	11,6	13,2	Herzinsuffizienz Asthma bronchiale
11	199	15	m	7	11,9	16,9	M. Scheuermann
12	220	59	m	24	11,3	13,6	
13	221	23	w	2	12,0	15,1	Leberparenchymschaden
14	223	39	m	2	12,5	12,9	Epilepsie
15	235	17	w	13	10,8	13,7	Lues

2. Ergebnisse der Kasuistik

Einen Überblick über die im Zeitraum 1961 bis 1970 im Auenbruggerhaus (Bonner Medizinische Universitätsklinik) untersuchten Fälle gibt die folgende 10-Jahresübersicht:

Jahr	Frauen	Männer	Gesamt
1961	47(11)	113(27)	160(38)
1962	39(15)	127(28)	166(43)
1963	44(13)	103(18)	147(31)
1964	53(15)	91(18)	144(33)
1965	47(14)	105(19)	152(33)
1966	46(11)	103(23)	149(34)
1967	46(13)	115(24)	161(37)
1968	51(5)	103(6)	154(11)
1969	38(7)	69(6)	107(13)
1970	46(6)	79(9)	125(15)
	457(110)	1008(178)	1465(288)

Die Fälle mit Anämie sind in Klammern aufgeführt. Von den 1465 Tuberkulosekranken hatten also 288 Hb-Werte unter der Norm.

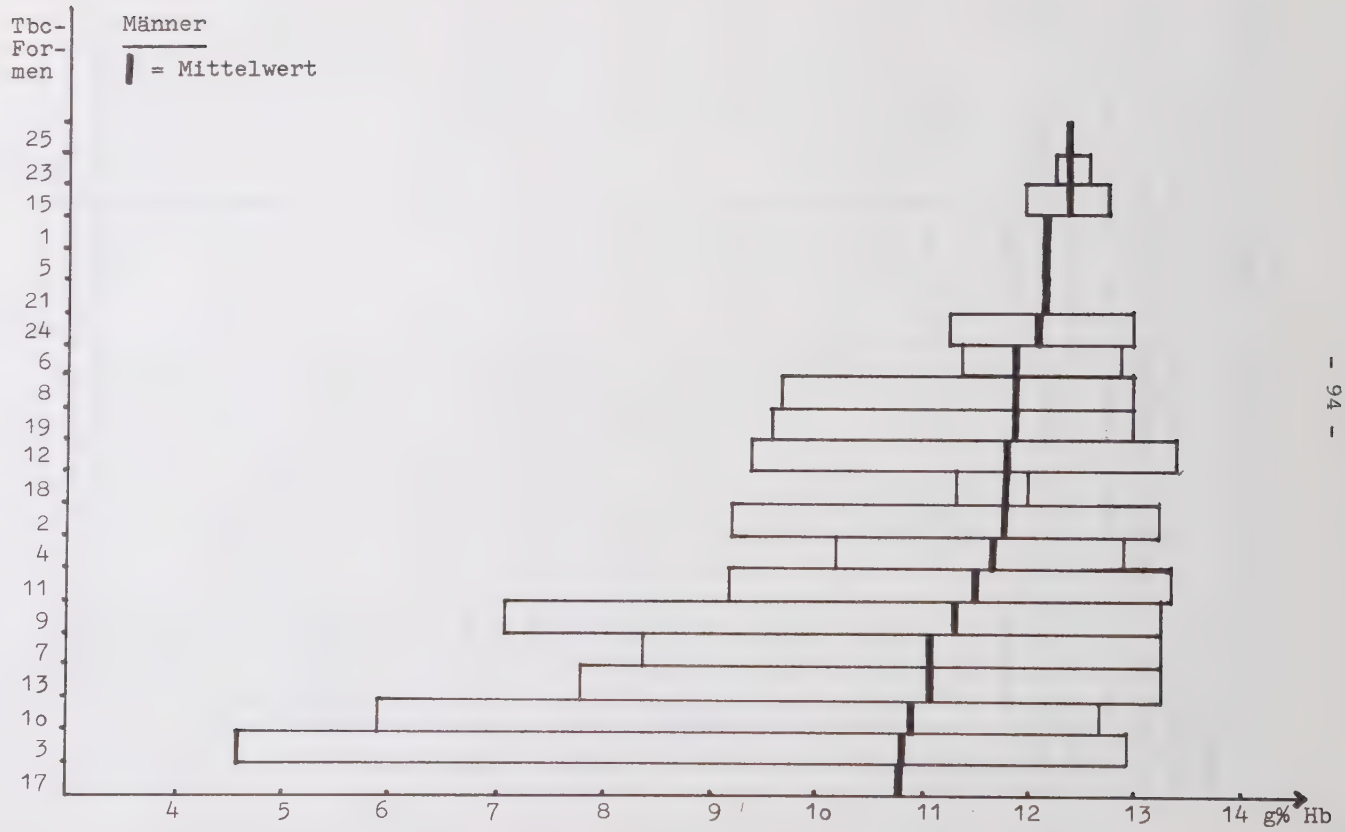
Die Verteilung des Patientengutes auf die verschiedenen Tbc-Formen und die Anzahl der gefundenen Anämiefälle werden noch einmal in der Tabelle auf der folgenden Seite zusammengefaßt, wobei die prozentuale Verteilung aller Patienten auf die Tbc-Formen der prozentualen Verteilung der anämischen Patienten auf die Tbc-Formen gegenübergestellt wird.

Tbc-Formen	Gesamtes Patientengut	% von 1465	Anämische Patienten	% von 288
1	27	1,84	4	1,39
2	168	11,47	56	19,44
3	52	3,56	7	2,43
4	54	3,69	14	4,86
5	10	0,68	3	1,04
6	168	11,47	8	2,78
7	132	9,01	26	9,03
8	101	6,90	11	3,82
9	160	10,92	45	15,63
10	144	9,83	16	5,56
11	61	4,16	13	4,51
12	91	6,21	17	5,90
13	81	5,53	28	9,72
14	10	0,68	-	-
15	6	0,41	2	0,69
16	4	0,27	-	-
17	8	0,55	1	0,35
18	25	1,71	4	1,39
19	39	2,66	13	4,51
20	4	0,27	1	0,35
21	5	0,34	1	0,35
22	6	0,41	-	-
23	26	1,77	6	2,08
24	62	4,23	11	3,82
25	21	1,43	1	0,35
	1465	100 %	288	100 %

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, zeigen die Tbc-Gruppen 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 20, 21 und 23 eine größere Anämiehäufigkeit.

Um festzustellen, ob zwischen dem Schweregrad der Anämie und der Tbc-Form ein Zusammenhang besteht, wurden für jede Tbc-Form, nach Geschlecht getrennt, die Hb-Mittelwerte berechnet, die in der nächsten Tabelle dargestellt sind. Die folgenden Tabellen geben einen graphischen Überblick, wobei die Tbc-Formen nach Größe der Hb-Mittelwerte geordnet sind.

Tbc-Form	Männer			Frauen		
	Hb-Mw.	Streubreite	Bes.-zahl	Hb-Mw.	Streubreite	Bes.-zahl
1	12,2	-	1	12,0	11,4-12,6	3
2	11,76	9,2-13,2	29	10,06	5,2-12,5	27
3	10,82	4,6-12,8	5	12,1	12,0-12,2	2
4	11,67	10,2-12,9	9	10,4	6,2-12,2	5
5	12,2	-	1	12,0	-	2
6	11,92	11,4-12,9	5	11,13	9,4-12,0	3
7	11,09	8,4-13,2	17	11,0	8,0-12,3	9
8	11,9	9,7-13,0	5	10,53	7,8-12,3	6
9	11,35	7,1-13,2	28	11,0	6,0-12,7	17
10	10,92	5,8-12,7	12	11,13	10,5-12,0	4
11	11,56	9,2-13,3	10	11,53	11,2-12,0	3
12	11,85	9,4-13,4	11	11,15	9,0-12,2	6
13	11,08	7,8-13,2	20	10,86	10,0-11,6	8
14	-	-	-	-	-	-
15	12,4	12,0-12,8	2	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-
17	10,8	-	1	-	-	-
18	11,8	11,6-12,0	2	11,9	11,8-12,0	2
19	11,9	9,6-13,0	11	9,6	7,8-11,4	2
20	-	-	-	11,2	-	1
21	12,2	-	1	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-
23	12,4	12,3-12,6	3	11,5	10,2-12,2	3
24	12,13	11,3-13,0	4	11,19	10,0-12,4	7
25	12,4	-	1	-	-	-


Tbc-
For-
men
Männer
= Mittelwert
25
23
15
1
5
21
24
6
8
19
12
18
2
4
11
9
7
13
1o
3
17
4
5
6
7
8
9
1o
11
12
13
14 g% Hb

Tbc-
For-
men
Frauen
= Mittelwert
3
5
1
18
11
23
2o
24
12
1o
6
7
9
13
8
4
2
19
4
5
6
7
8
9
1o
11
12
13
14 g% Hb

Die Hb-Mittelwerte liegen bei Männern zwischen 12,4 bei der chronischen Tuberkulose und 10,8 bei den reaktiviert-cirrh.-cavernösen Formen und bei den Frauen zwischen 12,1 bei den exsudativ-produktiven Formen und 9,6 bei der gemischtförmigen Tuberkulose.
Die Besetzungszahl (= Anzahl der Anämiefälle) ist jedoch bei den einzelnen Tbc-Formen recht unterschiedlich. Sie schwankt zwischen 29 Anämiefällen bei den exsudativ-cavernösen Formen als größter Gruppe (2) und nur jeweils einem Anämiefall bei den Gruppen 1, 5, 17, 21 und 25 bei den Männern. Bei den Frauen stellt die Gruppe 2 mit 27 Anämiefällen ebenfalls die größte Gruppe, während die Gruppe 20 (Sepsis tuberculosa) mit nur einem Anämiefall die kleinste Gruppe ist.
Wie die vorangegangenen graphischen Darstellungen zeigen, schwanken nicht nur die Besetzungszahlen sondern auch die Hb-Werte ganz erheblich. Da in verschiedenen Gruppen Streubreiten zwischen 4,6 und 13,2 bei den Männern und 5,2 bis 12,6 bei den Frauen auftraten, ist es nötig festzustellen, welche Hb-Werte der einzelnen Tbc-Gruppen außerhalb der Norm, d.h. außerhalb der normalen Standardabweichung liegen.
Die Standardabweichung wird mit dem griechischen Buchstaben σ bezeichnet und umfaßt einen gleich großen Raum der positiven und negativen Abweichungen vom Mittelwert (M).

Formel zur Berechnung der Standardabweichung:

$$\sigma = \pm\sqrt{\frac{(x_i - x)}{n}}$$

Um festzustellen, ob die Abweichung einer Größe vom Mittelwert erheblich ist, muß man den mittleren Fehler des Mittelwertes berechnen. Die Formel dafür ist:

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

Die Formel besagt, daß der mittlere Fehler des Mittelwertes um so kleiner ist, je größer die Zahl der untersuchten Fälle ist. Die festgestellte Abweichung ist dann mathematisch gesichert, wenn sie größer ist als der dreifache mittlere

Fehler des Mittelwertes. Ist sie kleiner, so ist die Abweichung mathematisch nicht gesichert und kann wissenschaftlich nicht als erheblich vertreten werden.
In der folgenden Tabelle werden die Standardabweichungen sowie der mittlere Fehler des Mittelwertes für jede Tbc-Gruppe nach Männern und Frauen getrennt dargestellt.

Tbc-Form	Männer σ	Männer m	Männer mathem. gesichert	Frauen σ	Frauen m	Frauen mathem. gesichert
1	0	0	-	0,45	0,26	-
2	0,26	0,05	+	0,36	0,06	+
3	0,87	0,39	-	0,22	0,16	-
4	0,37	0,12	+	0,76	0,34	-
5	0	0	-	0	0	-
6	0,38	0,17	-	0,65	0,38	-
7	0,38	0,09	+	0,48	0,16	-
8	0,57	0,25	-	0,61	0,25	-
9	0,33	0,06	+	0,43	0,10	+
10	0,5	0,15	+	0,44	0,22	-
11	0,46	0,14	-	0,37	0,21	-
12	0,43	0,13	+	0,51	0,21	-
13	0,37	0,08	+	0,32	0,11	-
14	-	-	-	-	-	-
15	0,45	0,32	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-
17	0	0	-	-	-	-
18	0,32	0,22	-	0,22	0,16	-
19	0,39	0,12	+	0,95	0,67	-
20	-	-	-	0	0	-
21	0	0	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-
23	0,22	0,13	-	0,57	0,33	-
24	0,47	0,23	-	0,42	0,16	-
25	0	0	-	-	-	-

Im folgenden werden alle Fälle, bei denen die Hb-Werte unterhalb der einfachen Standardabweichung ihrer entsprechenden Gruppe liegen, d.h. Hb $< M - \sigma$, einzeln nach Männern und Frauen getrennt, kurz näher erläutert. Insgesamt handelt es sich um 51 Fälle, wobei nur Fälle aus mathematisch gesicherten Gruppen ausgewertet werden können, da in den anderen Gruppen die Anzahl der Fälle zu klein ist, um wissenschaftlich verwertbare Aussagen zu machen.

Männer

Gruppe 2 = exsudativ-cavernös / $M - \sigma = 11,5$

Fall Nr. 266 Hb-Wert 10,0

35-jähriger Patient mit exsudativ-cavernösen Veränderungen im rechten Oberfeld mit bronchogenen Streuungen. Zustand nach Pneumolyse links mit dorsaler Toraxwandfistel und Bronchusfistel. Tuberkulose erstmals in der Kriegsgefangenschaft aufgetreten. Es fand sich zusätzlich eine Hepatosplenomegalie sowie eine alte Kehlkopftuberkulose. Im Differentialblutbild zeigte sich eine Linksverschiebung (10 % Stabkernige) und eine Lymphopenie (14,5 % Lymphocyten). Bei normalem Serumeisenspiegel war die BSG mit 117/134 deutlich erhöht als Zeichen einer toxischen Infektanämie. Behandlung der Anämie mit Ferrosanol. Entlassungs-Hb 15,4 g% bei normalisierter BSG und deutlicher Besserung der Tbc.

Fall Nr. 130 Hb-Wert 10,2

70-jähriger Patient mit exs.-cav. Veränderungen im rechten Ober- und Unterlappen sowie im linken Unterlappen. Cor pulmonale. BSG 88/125 bei deutlich erniedrigtem Serumeisen von 25 γ%. Nach anfänglicher Besserung der Tbc und der Anämie unter Behandlung mit Ferrofolsan verstarb der Patient am 7.2.63 unter dem Bild einer hypostatischen Pneumonie links.

Fall Nr. 104 Hb-Wert 10,8

52-jähriger Patient mit exs.-cav. Veränderungen in beiden Oberlappen mit Destruktion des rechten Oberlappens. Bei der Aufnahme war der Patient deutlich exsikkiert und bewußtseinsgetrübt, es bestand außerdem eine Harninkontinenz. Im Arztbrief wird von einem "schweren toxischen Allgemeinzustand"

gesprochen. Der Patient litt außerdem an einer chronisch-rezidivierenden Osteomyelitis als Folge eines Unterschenkelschußbruchs. Unter Behandlung mit Ferrofolsan Anstieg des Hb auf 16,5 g%. Bei der Entlassung waren im Röntgenbild keine Cavernen mehr darstellbar, das Sputum war negativ, Gewichtszunahme von 19,4 kg.

Fall Nr. 228 Hb-Wert 11,0
59-jähriger Patient mit exs.-cav. Veränderungen im linken Ober- und Unterlappen. Tuberkulose erworben auf Grund seiner beruflichen Tätigkeit als Oberpfleger in einer Tb-Klinik. Differentialblutbild unauffällig. Besserung des Hb-Wertes auf 12,2 g% ohne Behandlung bei geringgradiger Besserung der Tb.

Fall Nr. 238 Hb-Wert 10,2
23-jähriger Patient mit exs.-cav. Veränderungen im rechten Mittelfeld. Mit Hämoptoe eingeliefert. Differentialblutbild: deutliche Linksverschiebung (6 % Stabkernige), BSG 33/69. Keine spezielle Behandlung der Anämie, trotzdem Anstieg auf 14,6 bei der Entlassung bei Normalisierung der BSG und nahezu vollständiger Rückbildung der Tbc.

Fall Nr. 92 Hb-Wert 9,2
32-jähriger Patient mit Veränderungen im linken Oberlappen, hypochrome Anämie von 9,2 g%. 7 kg Gewichtabnahme. BSG 90/93. Keine Behandlung der Anämie. Deutliche Besserung der Grundkrankheit mit 11,6 kg Gewichtszunahme. Entlassungs-Hb 14,9 g%.

Fall Nr. 138 Hb-Wert 10,4
Bei dem 62-jährigen Patienten bestanden exs.-multicav. Veränderungen in beiden Lungenhälften. Sekundär-toxische Anämie bei einer BSG von 106/120. Obwohl keine deutliche Besserung der Grundkrankheit eintrat, besserte sich das Hb auf 16,4 g% bei der Entlassung, die BSG ging auf 25/42 zurück. Keine spezifische Anämiebehandlung durchgeführt.

Fall Nr. 160 Hb-Wert 10,2
63-jähriger Patient mit exs.-cav. Veränderungen in beiden Oberlappen. Mehrfach Pneumonien in der Anamnese. 1959 wegen

eines Pancoast-Tumors in der rechten Pleurahöhle in der Chir. Universitätsklinik Bonn stationär gelegen. Behandlung der Anämie mit Ferrlecit, darunter Besserung bis zur Entlassung auf 13,2 g% bei geringgradiger Besserung der Tbc. Bei der Beckenkammbiopsie war die Erythropoese leicht verringert, ansonsten unauffälliger Befund. Retikulocyten 8 %o. 3,6 kg Gewichtszunahme. Bei der Entlassung war die BSG mit 39/75 immer noch deutlich beschleunigt, das Serumeisen mit 41 γ% noch deutlich vermindert.

Fall Nr. 129 Hb-Wert 10,8
48-jähriger Patient mit Veränderungen im linken Ober- und Unterfeld. Familien- und Eigenanamnese leer, sekundär-toxische Anämie bei einer BSG von 90/125 und erniedrigtem Eisenspiegel. Bei deutlicher Besserung der Tb trat ein Anstieg des Hb bis auf 15,4 g% ohne spezielle Behandlung mit Normalisierung der BSG ein.

Kommentar:
Bei allen Fällen handelt es sich, mit Ausnahme des Falles 238, um eine sekundär-toxische Anämie, wie die außerordentlich hohen BSG-Werte beweisen. Im Fall 238 handelt es sich dagegen um eine durch die Hämoptoe hervorgerufene hypochrome Anämie. Auffällig ist, daß bei deutlicher Besserung der Tbc die Anämien in den meisten Fällen ohne jede spezifische Behandlung erkennbar gebessert wurden.

Gruppe 4 = exsudativ-produktiv-cavernös/M -6 = 11,3
Fall Nr. 259 Hb-Wert 11,0
64-jähriger Patient mit Veränderungen im linken Ober- und Unterlappen. Sputum positiv. BSG 93/119. Im Differentialblutbild zeigt sich eine Linksverschiebung (9 % Stabkernige). Trotz deutlicher Besserung der Tb (bei der Entlassung keine Caverne mehr nachweisbar, Sputum negativ geworden) blieb die BSG bis zur Entlassung mit 59/91 deutlich beschleunigt, der anfänglich niedrige Hb-Wert von 11 g%, der im Arztbrief als Infektanämie gedeutet wird, betrug bei der Entlassung 16,6 g%.

Fall Nr. 185 Hb-Wert 11,2
75-jähriger Patient mit Veränderungen in beiden Oberlappen. Familienanamnese: Vater an Pneumonie, Mutter an den Folgen eines Mammacarcinoms verstorben. Beim Patienten selbst sind Bronchieektasien, ein Myocardschaden und Depressionen erwähnenswert. Die Tbc besteht seit 1948. Im Differentialblutbild keine Besonderheiten, normochrome Anämie bei normalem Eisenspiegel und nur leicht beschleunigter BSG. Keine spezielle Therapie. Besserung des Hb auf 12,4 bei deutlicher Besserung der Tb.

Fall Nr. 173 Hb-Wert 10,8
28-jähriger Patient mit Veränderungen im linken Oberlappen. Alte Kehlkopf-Tbc in der Anamnese. 1958 Pleuritis exsudativa durchgemacht. Körpertemperatur bei der Aufnahme 39°C, BSG mit 12/24 allenfalls leicht beschleunigt. Deutliche Besserung der Tbc mit 17,5 kg Gewichtszunahme. Die im Arztbrief als toxisch-hypochrome Anämie bezeichnete Hb-Verminderung besserte sich bis zur Entlassung auf 14,4 g% ohne Behandlung.

Fall Nr. 42 Hb-Wert 10,2
18-jähriger Patient mit Veränderungen im rechten Oberlappen. Lungentuberkulose in der Familie (Tante an Ltbc. verstorben). BSG 55/98, bei der Entlassung mit 20/50 noch deutlich beschleunigt. Besserung der Tbc, darunter ohne spezielle Therapie Besserung des Hb auf 12,9 g%.

Kommentar:
Bei den vorwiegend produktiven Formen handelt es sich in der Hauptsache um Infektanämien, die sich mit Besserung der Grundkrankheit ebenfalls deutlich besserten, obwohl keiner dieser Fälle eine spezielle Therapie erhielt. Auffällig ist bei diesen vier Fällen weiterhin, daß die BSG bei allen bei der Entlassung noch deutlich erhöht war.

Gruppe 7 = produktiv-cavernös / M - σ = 10,71
Fall Nr. 140 Hb-Wert 9,4
63-jähriger Patient mit Veränderungen im rechten Oberlappen. In der Anamnese B II-Operation mit späterer Darmfistel.

Anacidität. Cor pulmonale. BSG mit 14/29 altersentsprechend, bei normalem Serumeisen normochrome Anämie von 9,4 g% bei 2,77 Mio. Erythrocyten. Im Differentialblutbild Linksverschiebung mit Lymphocytose (49,5 %). Gesamteiweiß mit 4,5 g% deutlich vermindert. Bei der Sternalpunktion zeigte sich ein toxisch granuliertes Mark. Besserung des Hb auf 12,8 g% mit deutlicher Besserung der Tb.

Fall Nr. 224 Hb-Wert 8,4
54-jähriger Patient mit Veränderungen im rechten Oberlappen sowie fibrotischen Veränderungen in beiden Unterfeldern. Bekannter M. Boeck seit 1945. Hb bei der Aufnahme 8,4 g%, Färbeindex 0,85, BSG 40/55. Leichte Besserung der Tb, jedoch Anstieg der BSG auf 125/146, das Hb lag bei dem Patienten, der nach kurzer Zeit auf eigene Verantwortung die Behandlung abbrach, bei der Entlassung auf 8,5 g%.

Fall Nr. 15 Hb-Wert 9,4
48-jähriger Patient mit prod.-multicavernösen Veränderungen in beiden Lungenhälften. Tb seit 1952 bekannt. 1953 Pneumolyse rechts. Bei der Aufnahme bestand eine hypochrome Anämie mit auf 35 γ% erniedrigtem Eisen und erhöhtem Kupferwert von 222 γ%. Therapeutisch erhielt der Patient Bluttransfusionen, nach denen sich das Hb auf 12,9 g% besserte. Die Tbc besserte sich nicht. Der Patient verstarb am 25.6.66 unter den Zeichen einer akuten Rechtsherzinsuffizienz. Die Sektion ergab eine rechtsseitige totale Caverne mit Einschluß aller drei Lappen.

Fall Nr. 166 Hb-Wert 9,9
67-jähriger Patient mit Veränderungen im rechten Oberlappen. Es bestanden als Nebenbefunde eine Cerebralsklerose, eine alkoholische Fettleber sowie eine Aortitis luetica. Behandlung der Anämie mit Ferrofolsan, darunter Besserung auf 13,2 g% Hb bei der Entlassung. Deutliche Besserung der Tb.

Fall Nr. 45 Hb-Wert 9,8
58-jähriger Patient mit Veränderungen im linken Oberlappen. 1964 erstmals Tbc festgestellt, nach anfänglicher Besserung

und Kuraufenthalt Reaktivierung 1966. Bei der Beckenkammbiopsie zeigte sich die Erythropoese sowie die Granulopoese hypoplastisch, Retikulocyten 24 %o, Thrombocyten 180.000. Die anfänglich stark beschleunigte BSG von 83/121 zeigte bei der Entlassung trotz deutlich gebesserter Tb noch immer gleiche Werte. Eine spezielle Behandlung der Anämie erfolgte nicht, trotzdem lag der Hb-Wert bei der Entlassung bei 13,4 g%.

Fall Nr. 87 Hb-Wert 10,1
88-jähriger Patient mit multicavernösen Veränderungen in beiden Oberlappen und Streuherden in der gesamten Lunge. Anamnestisch rezidivierende Bronchitiden. Hb bei der Aufnahme 10,1 g%, Färbeindex 0,84, BSG 40/64. Vergleichswerte liegen nicht vor, da der Patient am 24.5.67 nach 14-tägigem Aufenthalt verstarb.

Kommentar:
Auffällig in dieser Gruppe sind die extrem niedrigen Hb-Werte (nur der Fall 87 erreicht einen Hb-Wert über 10 g%), alle Fälle weisen eine hohe Aktivität des tuberkulösen Prozesses auf, wie BSG und die Sternal- bzw. Beckenkammpunktate und die in einem Fall durchgeführte Sektion beweisen. Die Anämieformen dieser Gruppe schwanken zwischen hypochromen und normochromen, teilweise auch toxischen Formen.

Gruppe 9 = reaktiviert-produktiv-cavernös / M - 6 = 11,02
Fall Nr. 135 Hb-Wert 10,4
40-jähriger Patient mit frischen Infiltrationen im linken Oberlappen. Anamnestisch Bronchiektasien, Bronchialasthma sowie eine während der Militärzeit durchgemachte Malaria tropica tertiana erwähnenswert. Bei der Aufnahme befand sich der Patient in deutlich reduziertem AZ, das Serumeisen war auf 33 γ% erniedrigt, die BSG mit 120/132 als Ausdruck der hohen tuberkulösen Aktivität beschleunigt. Kurzzeitige Besserung der Tb sowie geringgradiger Anstieg des Hb auf 11,0 g% unter Behandlung mit Ferrofolsan. Der Patient verstarb am 30.8.61 an einer akut auftretenden Hämoptoe.

Fall Nr. 80 Hb-Wert 10,5
28-jähriger Patient mit Veränderungen im linken Oberfeld. Tb in der Familie (Vater an Tbc verstorben). Bei der Aufnahme zeigte sich ein erniedrigter Eisenspiegel bei normalem Färbeindex und verminderten Erythrocyten. Im Arztbrief wird die bestehende Anämie als sekundäre Anämie bezeichnet. Unter Behandlung mit Ferrlecit Besserung auf 14 g% bei deutlicher Besserung der Tb und Normalisierung der BSG.

Fall Nr. 223 Hb-Wert 9,5
65-jähriger Patient mit Veränderungen in beiden Ober- und Mittelfeldern. Zusätzlich Leberparenchymschaden. Bei der Aufnahme war der Patient deutlich unterernährt, es bestand Ruhedyspnoe, auffällige Trommelschlegelfinger. Die Tuberculinprobe war bereits bei einer Verdünnung von 1 : 100 positiv. Die Takata-Reaktion fiel mit 40 mg% deutlich pathologisch aus. Es bestand eine hypochrome Anämie bei normalen Eisen- und Kupferspiegeln, die BSG war mit 93/100 erheblich beschleunigt. Der Patient erhielt therapeutisch Bluttransfusionen, nach denen sich das Hb auf 12,4 g% besserte. Es trat außerdem eine deutliche Besserung der Tb mit Sputumkonversion auf. Gewichtszunahme 11 kg. Die bei der Entlassung immer noch mit 104/111 deutlich erhöhte BSG muß als Ausdruck einer interkurrent aufgetretenen rheumatischen Polyarthritis gedeutet werden.

Fall Nr. 201 Hb-Wert 10,4
66-jähriger Patient mit Veränderungen im linken Oberlappen sowie Streuherden im rechten Oberlappen. Als Nebenbefund fand sich eine Lebercirrhose sowie röntgenologisch gesicherte Ösophagusvarizen. Die Takata-Reaktion, der Zweifarbstofftest und der Thymoltest fielen stark pathologisch aus. Hypochrome Anämie von 10,4 g%, die sich ohne Behandlung bei erheblicher Rückbildung der Tb bis auf 12 g% besserte.

Fall Nr. 182 Hb-Wert 9,8
46-jähriger Patient mit Veränderungen in beiden Lungenhälften. Als Nebenbefunde fielen ein Leberparenchymschaden sowie eine Subacidität auf. Serumeisen im Normbereich, BSG 60/100.

Ohne Behandlung Besserung der Anämie bei gleichzeitiger Besserung der Tbc.

Fall Nr. 27 Hb-Wert 7,5
67-jähriger Patient mit chronischen Veränderungen im rechten Mittelfeld. Tbc seit 1954 bekannt, trotz mehrfacher Behandlung keine deutlichen Remissionen zu erzielen. Am Aufnahmetag zeigte der Patient eine toxische Anämie von 7,5 g% bei 2,96 Mio. Erythrocyten und deutlich erniedrigtem Eisenspiegel. BSG 65/96. In der Beckenkammbiopsie fand sich ein hypoplastisches Knochenmark mit Einschränkung der Erythropoese. Therapeutisch wurden Bluttransfusionen gegeben, nach denen das Hb auf 10,6 g% anstieg. Eine Besserung der Tbc konnte nicht erreicht werden, der Patient nahm zusätzlich noch 4,5 kg an Körpergewicht ab und verstarb am 8.4.67 unter den Zeichen einer toxischen Herzinsuffizienz.

Fall Nr. 43 Hb-Wert 7,1
58-jähriger Patient mit beidseitigen Oberlappenveränderungen. Anamnestisch chronische Bronchitiden, Hepatitis sowie eine Silikose. Nur zeitweilige Besserung der Anämie unter Bluttransfusionen bei Verschlechterung der Tbc, deutlicher BSG-Anstieg. Der Patient verstarb am 7.5.67 an Rechtsherzinsuffizienz.

Fall Nr. 69 Hb-Wert 10,6
52-jähriger Patient mit Veränderungen der gesamten rechten Lungenhälfte. Bei dem Patienten handelte es sich um einen Alkoholiker, der nach eigenen Angaben bis zu 80 Gläser Bier pro Tag trank. Anamnestisch sind eine Splenektomie mit Cholecystektomie (Arbeitsunfall), eine Orchitis und eine alkoholbedingte Lebercirrhose zu erwähnen. BSG 57/92 bei einem Eisenspiegel von 26 γ%. Die Beckenkammbiopsie ergab keine pathologischen Abweichungen von der Norm. Behandlung der Anämie mit Ferrlecit, darunter Anstieg auf 15,1 g%. Deutliche Besserung der Tbc mit Sputumkonversion und 10 kg Gewichtszunahme. Der Patient wurde am 2.10.67 wegen alkoholischer Exzesse disziplinarisch entlassen.

Fall Nr. 205 Hb-Wert 10,8

35-jähriger Patient mit Veränderungen in beiden Oberlappen. Hepatitis in der Anamnese. Bei der Aufnahme hatte der Patient eine massive Hämoptoe, es bestand eine deutliche Anämie der Haut und der Schleimhäute, die Körpertemperatur war auf 39,5 °C erhöht. Die bestehende Anämie mit erheblicher Verminderung des Serumeisens ist als sekundäre Blutungsanämie aufzufassen. Im Verlauf des stationären Aufenthaltes konnte eine deutliche Besserung der Tb mit Sputumkonversion in der 5. Behandlungswoche erreicht werden, der Patient nahm 10 kg an Körpergewicht zu, das Hb betrug ohne spezielle Behandlung 17 g%.

Kommentar:

In dieser Gruppe sind die bei praktisch allen Patienten drastisch erniedrigten Serumeisenspiegel (Durchschnitt bei 40 γ% und darunter) augenfällig, nur 2 Patienten hatten normale Eisenwerte. Auch das Auftreten von Leberparenchymschäden ist häufiger als in den anderen Gruppen. In den durchgeführten Beckenkammbiopsien konnte nur in einem Falle eine allenfalls geringe Abweichung von der Norm festgestellt werden. Bei den aufgetretenen Anämien handelt es sich in der Hauptsache um hypochrome bzw. sekundär aufgetretene Blutungsanämien.

Gruppe 10 = produktiv-cirrhotisch / M - σ = 10,42

Fall Nr. 157 Hb-Wert 9,6

57-jähriger Patient mit beidseitigen Oberlappenveränderungen. Zustand nach B II-Operation. Behandelte Lues, Lebercirrhose. Während des Krieges an Tuberkulose erkrankt. Normale Eisen- und Kupferspiegel, Erythrocyten 3 Mio. Im Differentialblutbild zeigt sich eine Linksverschiebung, in der Elektrophorese eine Hypergammaglobulinämie von 3,1 g%. Besserung der Anämie unter Behandlung mit Ferrosanol und Ferrlecit. Disziplinarische Entlassung wegen ungebührlichen Benehmens.

Fall Nr. 26 Hb-Wert 9,8

64-jähriger Patient mit produktiv-cirrhotischen Veränderun-

gen beidseits. Tuberkulose während des Krieges erworben. Bei der Aufnahme betrug der Hb-Wert 9,8 g%, Erythrocyten 2,8 Mio., BSG 100/102, normale Eisen- und Kupferspiegel. Im Differentialblutbild zeigten sich eine Polychromasie, eine Anisocytose, eine Poikilocytose sowie toxische Granulationen. Bei der Sternalpunktion zeigte sich eine extrem gesteigerte Erythropoese, die Retikulocyten lagen zwischen 90 und 130 %o. Im Radiochromtest betrug die Erythrocytenüberlebenszeit nur 5 Tage. Bei diesem Fall handelte es sich also um eine autoimmunhämolytische Anämie (eine komplette Hämolyse trat bereits bei 0,58 %iger NaCl-Lösung auf). Behandelt wurde mit Dexa-Scheroson, worunter das Hb auf 11,8 g% anstieg, die BSG lag bei der Entlassung im Normbereich, die Tbc hatte sich deutlich gebessert.

Fall Nr. 164 Hb-Wert 7,0
60-jähriger Patient mit vorwiegend linksseitigen Oberlappenveränderungen. Wegen eines Zungengrund- und Pharynxcarcinoms war der Patient tracheotomiert worden, da eine Atmung nicht mehr möglich war. Der Patient wurde mit einer Hämoptoe eingeliefert, die sich aber nicht als Lungenblutung sondern als Blutung aus dem Carcinom erwies. Die Anämie ist also als sekundäre Blutungsanämie aufzufassen. Behandelt wurde mit Hämostyptica (Cyclocapronsäure). Zeitweilige Besserung, dann erneuter Abfall des Hb auf 6,5 g% (erneute Blutung) und Exitus am 1.11.1967.

Kommentar:
In dieser Gruppe sehen wir drei verschiedene Anämiearten. Bei dem ersten Fall handelt es sich um eine normochrome Anämie, im zweiten Falle um eine autoimmunhämolytische Anämie und im dritten Falle um eine rein blutungsbedingte Anämie. Auffällig ist in dieser Gruppe das Auftreten schwerwiegender Begleiterkrankungen, die im Fall Nr. 164 allein für den letalen Ausgang verantwortlich zu machen sind.

Gruppe 12 = raktiviert-produktiv-cirrhotisch / M - σ = 11,42

Fall Nr. 20 Hb-Wert 9,4

60-jähriger Patient mit Veränderungen in beiden Oberlappen. Anamnestisch ist eine Nierentuberkulose, eine Cholelithiasis und ein Megacolon bekannt. Bei der Aufnahme bestand eine hypochrome Anämie mit extrem erniedrigtem Eisenspiegel (19 γ% und erhöhtem Kupferspiegel (200 γ%). Unter Behandlung mit Ferrofolsan und Ferrlecit geringgradiger Hb-Anstieg auf 10,4 g%. Der Patient brach die Behandlung auf eigene Verantwortung vorzeitig ab.

Fall Nr. 4 Hb-Wert 11,1

67-jähriger Patient mit Veränderungen im linken Oberlappen, verkalkte Lymphknoten im Hals- und Milzpfortenbereich (extrapulmonale Herde). Vater an Tuberkulose, Mutter an den Folgen eines Mammacarcinoms verstorben. Normochrome Anämie bei normalem Eisen- und erhöhtem Kupferspiegel. Keine Besserung der Tb, das Hb fiel auf 10,7 g% ab.

Fall Nr. 178 Hb-Wert 9,9

62-jähriger Patient mit produktiv-cirrhotischen Veränderungen beider Lungenhälften und beidseitiger Pleuritis exsudativa. Sekundäre Anämie. Als Ausdruck der tuberkulösen Aktivität BSG-Beschleunigung von 132/147. Als Begleiterkrankungen fanden sich ein Diabetes, ein Lungenemphysem sowie eine Hepatomegalie mit Leberschädigung. Behandlung der Anämie mit Ferrlecit, darunter Anstieg des Hb auf 13,1 g%. Besserung der Tb mit Rückgang der BSG.

Kommentar:

In dieser Gruppe finden sich bis auf den Fall 20 normochrome Anämien. Auffällig ist wiederum das Auftreten schwerwiegender Begleiterkrankungen, vor allem Erkrankungen der Nieren, der Milz und der Leber.

Gruppe 13 = reaktiviert-produktiv-cirrhotisch-cavernös / M - σ = 10,71

Fall Nr. 69 Hb-Wert 10,2
43-jähriger Patient mit beidseitigen Oberlappenveränderungen. Bei der Aufnahme in schwerem toxischen Allgemeinzustand. Hypochrome Anämie bei extrem erniedrigtem Eisenspiegel (16 γ%), leicht erhöhte BSG. Im Sternalpunktat toxische Granulationen, im weißen Blutbild Leukocytose von 12.400. Bekannter Diabetes. Behandlung der Anämie mit Ferrlecit, danach Normalisierung des Hb, deutliche Besserung der Tbc.

Fall Nr. 200 Hb-Wert 9,4
55-jähriger Patient mit Veränderungen im linken Oberlappen und Streuherden in der rechten Lungenhälfte. Im Sputum massenhaft säurefeste Stäbchen, extreme Hypalbuminämie von 1,63 g%. Zustand nach B II-Operation mit postoperativem Ileus. Bei der Aufnahme war der kachektische Patient deutlich exsikkiert, es bestand ein allgemeiner Ikterus. Die BSG betrug 58/102. Der Patient verstarb nach kurzer Behandlung am 13.1.65 an akutem Rechtsherzversagen. Bei der Sektion wurde eine abgelaufene Darmtuberkulose festgestellt. Die dadurch bedingten Resorptionsstörungen sind als Ursache für die Hypalbuminämie anzusehen.

Fall Nr. 211 Hb-Wert 10,2
42-jähriger Patient mit beidseitigen Lungenveränderungen. Hypochrome Anämie mit deutlich vermindertem Serumeisen. BSG 110/144. Bekannter Alkoholabusus. Bei der Aufnahme war der Patient in deutlich reduziertem AZ und EZ, es bestand eine Dyspnoe sowie ein Sklerenikterus, die Körpertemperatur betrug 40°C. Deutliche Besserung der Tb mit 5,2 kg Gewichtszunahme, Anstieg des Hb auf 14 g% ohne Behandlung, BSG deutlich rückläufig.

Fall Nr. 79 Hb-Wert 7,8
63-jähriger Patient mit Veränderungen im linken Oberlappen. Zustand nach B II-Operation. Bei der Aufnahme Hämoptoe mit sekundärer Blutungsanämie. Im Differentialblutbild Lympho-

penie von 13,5 %, BSG altersentsprechend. Behandlung mit Bluttransfusionen und Ferrlecit, darunter lediglich Anstieg des Hb auf 8,0 g%. Der Patient verstarb am 16.5.66 laut Arztbrief an einem akuten Atemstillstand. Bei der Sektion stellten sich ein Carcinom des Restmagens sowie Lebermetastasen heraus.

Fall Nr. 206 Hb-Wert 10,6
57-jähriger Patient mit Veränderungen im linken Oberlappen. Tuberkulose während des Krieges erworben, vorher Asthma. Bruder ebenfalls an Tbc erkrankt. Bei der Aufnahme bestanden febrile Temperaturen, die BSG betrug 101/132, auf 28 γ% reduzierter Eisenspiegel bei deutlich erhöhtem Kupferspiegel. Normalisierung des Hb unter Behandlung mit Ferrofolsan, deutliche Besserung der Grundkrankheit. Gewichtszunahme 8,7 kg.

Fall Nr. 16 Hb-Wert 9,3
91-jähriger Patient mit beidseitigen Oberlappenveränderungen. Leberparenchymschaden. Vater mit 50 Jahren an Tbc verstorben, spezielle Anamnese leer. Behandlung der Anämie mit Bluttransfusionen, darunter Anstieg des Hb auf 12 g%. Eisen- und Kupferserumspiegel im Normbereich, BSG mit 7/14 bei der Aufnahme normal, bei der Entlassung mit 28/62 deutlich erhöht. Trotz des hohen Alters war eine Besserung der Tb zu erzielen.

Fall Nr. 118 Hb-Wert 10,0
76-jähriger Patient mit beidseitigen Oberlappenveränderungen. Hypochrome Anämie bei einem Serumeisen von 41 γ% und deutlich erhöhtem Serumkupfer von 310 γ%. BSG 65/107. Behandlung mit Ferrlecit, darunter Anstieg des Hb auf 12,4 g%. Deutliche Besserung der Tb.

Kommentar:
Bei dieser Tuberkuloseform sehen wir gehäuft das Auftreten allgemeiner körperlicher Verfallszustände wie Kachexie, Exsikkose, Lebererkrankungen mit Ikterus und das gehäufte Auftreten familiärer Tuberkuloseerkrankungen. In den Fällen Nr. 200 und Nr. 79 kommen noch vorher nicht erkannte extra-

pulmonale Erkrankungen wie Darmtuberkulose oder ein metastasierendes Carcinom hinzu. Die Serumeisenspiegel sind durchweg deutlich erniedrigt, was man wohl auf eine hinsichtlich des Durchschnittsalters der Patienten nachlassende Leistungsfähigkeit des Knochenmarks zurückführen kann. Mit Ausnahme des Falles Nr. 79 finden sich in dieser Gruppe hypochrome Anämien.

Gruppe 19 = gemischtförmige Tbc / M - σ = 11,51

Fall Nr. 176 Hb-Wert 10,8

63-jähriger Patient mit Veränderungen im linken Oberlappen sowie Streuherden im rechten Mittelfeld. Zustand nach B II-Operation sowie Polioerkrankung als Kind mit Lähmung des rechten Beines. Eisenmangelanämie mit reduziertem Serumeisen, BSG 30/67. Behandlung mit Ferrosanol, darunter Anstieg des Hb auf 13,4 g%. Nahezu vollständige Besserung der Tuberkulose mit Sputumkonversion.

Fall Nr. 133 Hb-Wert 11,0

69-jähriger Patient mit gemischtförmiger z.T. kleincavernöser Lungentuberkulose. Als Nebenbefunde fanden sich ein Cor pulmonale, eine Coli-Pseudomonas-Cystitis sowie ein Ulcus duodeni. Differentialblutbild ohne Besonderheiten. Serumeisen deutlich erniedrigt, Serumkupfer erhöht. BSG 70/103. Behandlung mit Ferrosanol, darunter Hb-Anstieg auf 14,8 g%. Deutliche Besserung der Tb.

Fall Nr. 217 Hb-Wert 9,6

59-jähriger Patient mit Veränderungen im linken und rechten Oberlappen. Anamnestisch Bronchiektasien, 1943 Pleuritis exsudativa sowie 1940 Ulcus ventriculi. Das Gesamteiweiß betrug nur 1,5 g%, die Körpertemperatur lag bei 38°C, die alkalische Phosphatase war deutlich erhöht. BSG 35/70, deutlich erniedrigter Serumeisenspiegel. Die Anämie, die im Arztbrief als Eisen-Eiweißmangelanämie bezeichnet wird, wurde durch Bluttransfusionen und durch Ferrosanol nur geringfügig gebessert. Der Patient verstarb am 24.11.61. Bei der Sektion wurde als Todesursache ein Nierenversagen aufgrund einer

ausgedehnten Nierentuberkulose gefunden.

Kommentar:
Bei den Fällen dieser Gruppe handelt es sich ausnahmslos um Eisenmangelanämien ohne Veränderungen des Differentialblutbildes, die therapeutisch relativ gut ansprechen. Bei allen drei Fällen wurden Erhöhungen der Körpertemperatur beobachtet.

Frauen

Gruppe 2 = exsudativ-cavernös / M - σ = 9,7

Fall Nr. 136 Hb-Wert 5,2

40-jährige Patientin mit exsudativ-cavernösen Veränderungen beidseits. Aus der Anamnese gehen mehrere gynäkologische Operationen mit postoperativen Komplikationen hervor. Familienanamnese leer. Die Patientin war bei der Aufnahme in moribundem Zustand, das Hb betrug 5,2 g% bei 2,06 Mio. Erythrocyten. Färbeindex 0,84. Serumeisen mit 54 γ% deutlich erniedrigt, hoher Kupferspiegel von 260 γ%. BSG 135/156. Das Sternalpunktat zeigte eine leicht verringerte Erythropoese und vereinzelt toxische Granulationen. Es bestand eine Gammaglobulinämie. Therapeutisch wurden Bluttransfusionen gegeben, das Hb besserte sich auf 11,4 g%, der Serumeisenspiegel stieg auf 76 γ%. Es handelte sich hierbei um eine toxische Anämie, nicht um eine Perniciosa. Eine Abklärung der Ursache war nicht möglich.

Zitat aus dem Arztbrief: "Bei der Aufnahme war das Hämoglobin auf 5,2 g% abgesunken, bei der Sternalpunktion wurde eine leicht verringerte Erythropoese und toxische Granulationen festgestellt. Sichere Anhaltspunkte für eine perniciöse Anämie ergaben sich aus den Ausstrichen nicht, auch der neurologische Befund sprach gegen das Vorliegen einer Perniciosa. Die histologische Untersuchung der Erythrocyten wies keine Besonderheiten auf. Serologische Untersuchungen zeigten keine Besonderheiten, sodaß Hinweise auf eine hämolytische Anämie ausgeschlossen werden konnten. Kälte- oder Wärmeagglutinine konnten nicht nachgewiesen werden. Auffällig war, daß die Hämoglobinwerte trotz der Verabreichung von

Blutkonserven nur über kurze Zeit anstiegen und bei Eintritt der Menstruation dann wieder abfielen. Nach dem gesamten Verlaufsbild und insbesondere aufgrund der eingetretenen Besserung müssen wir retrospektiv den wesentlichsten Anteil der Anämie als toxisch bedingt aufgrund der schweren Tuberkulose ansehen."
Im Verlauf der Behandlung deutliche Besserung der Tbc. Gewichtszunahme 5,4 kg, die Blutwerte waren bei der Entlassung stabil.

Fall Nr. 85 Hb-Wert 9,4
16-jährige Patientin mit Veränderungen in der gesamten Lunge. Aus der Anamnese geht hervor, daß die Patientin bereits im Alter von 2 Jahren eine Pneumonie durchgemacht hat. Bei der Aufnahme betrug das Hb 9,4 g% bei 2,84 Mio. Erythrocyten, BSG 40/81. Deutliche Besserung der Tb, darunter ohne spezielle Anämiebehandlung Anstieg des Hb auf 13,9 g% bei 4,5 Mio. Erythrocyten.

Kommentar:
Wie bei den entsprechenden Fällen der Männergruppe sehen wir auch hier wiederum im Fall Nr. 85 eine Besserung der Anämie ohne spezielle Behandlung, wenn sich die Grundkrankheit deutlich bessert. Der Fall Nr. 136 ist als toxische Anämie zu deuten, wie aus den hohen BSG-Werten hervorgeht. Auch dieses Phänomen wurde bereits bei der Männergruppe in den meisten Fällen beobachtet.

Gruppe 9 = reaktiviert-produktiv-cavernös / M - σ = 10,57
Fall Nr. 199 Hb-Wert 10,4
52-jährige Patientin mit Veränderungen im linken Oberlappen. Alle Familienmitglieder an Tbc erkrankt, bei der Patientin erstmals 3 Jahre vor der Aufnahme aufgetreten. Bei der Aufnahme lagen Serumeisenspiegel, Färbeindex und Erythrocyten im Normbereich, die BSG war mit 17/43 mäßig beschleunigt, das Serumkupfer leicht erhöht. Deutliche Besserung der Tbc mit 4,2 kg Gewichtszunahme ohne Behandlung der Anämie.
Zitat aus dem Arztbrief: "Es handelte sich um eine toxische

Anämie, die sich unter der tuberculostatischen Therapie besserte."

Fall Nr. 94 Hb-Wert 10,0
20-jährige Patientin mit Veränderungen in beiden Oberlappen. Eltern und sämtliche Geschwister an Tbc erkrankt. Bei der Patientin wurde die Tuberculose durch post partum aufgetretene Fieberschübe und Hämoptoe festgestellt. Bei der Aufnahme war das Serumkupfer mit 254 γ% deutlich erhöht, Eisenspiegel im Normbereich, BSG mit 110/143 als Ausdruck der hohen tuberculösen Aktivität deutlich erhöht. Im Arztbrief heißt es, daß die Anämie "wegen normalem Eisenspiegel als toxisch aufzufassen ist". Deutliche Besserung der Tb, bei der Entlassung waren keine Cavernen mehr nachweisbar. Rückgang der BSG auf 20/47, Anstieg des Hb auf 12,2 g% ohne spezifische Behandlung.

Fall Nr. 175 Hb-Wert 9,6
51-jährige Patientin mit Veränderungen der linken Lungenhälfte. BSG mit 83/123 ebenfalls deutlich erhöht bei erniedrigtem Serumeisen. In diesem Falle dürfte es sich um eine sekundäre Anämie handeln, da die Patientin mit Hämoptoe und subfebrilen Temperaturen eingeliefert wurde. Im Differentialblutbild zeigte sich eine Linksverschiebung mit 15 % Stabkernigen sowie eine relative Lymphopenie. Behandlung der Anämie mit Ferrlecit und Ferrofolsan, darunter Anstieg des Hb auf 13,6 g%. Deutliche Besserung der Tb mit Rückgang der BSG auf 10/30 und Gewichtszunahme von 15 kg.

Fall Nr. 144 Hb-Wert 9,0
85-jährige Patientin mit Veränderungen in der linken Lungenhälfte. Die Patientin war bis zum 78. Lebensjahr niemals ernsthaft krank, dann traten ein Ascites mit Unterschenkelödemen, allgemeiner körperlicher Verfall mit 20 kg Gewichtsverlust auf. Bei der Aufnahme war die Patientin in deutlich reduziertem AZ und EZ, erniedrigter Eisenspiegel, BSG 139/148 als Ausdruck der tuberculösen Aktivität. Die Tuberculose konnte nicht gebessert werden, der Allgemeinzustand ver-

schlechterte sich weiter, die Patientin verstarb am 15.8.67 nach 11-tägigem Aufenthalt.

Fall Nr. 60 Hb-Wert 6,0

35-jährige Patientin mit Veränderungen in beiden Oberlappen. Seit der Kindheit Asthma bronchiale. Mit 10 Jahren erstmals Lungentuberculose festgestellt. Als erschwerender Faktor kommt in diesem Fall eine Niereninsuffizienz aufgrund einer beidseitigen Nierentuberculose hinzu. Bei der Aufnahme fand sich ein Hb-Wert von 6 g% bei 1,7 Mio. Erythrocyten und eine BSG von 60/100. Behandlung der Anämie mit Bluttransfusionen, darunter Anstieg des Hb auf 11,6 g% bei 3,44 Mio. Erythrocyten, jedoch Verschlechterung der BSG auf 83/110. Es trat keine Besserung der Tbc ein, der Allgemeinzustand verschlechterte sich wohl infolge der zusätzlichen Nierentuberculose und den damit verbundenen Ausfallserscheinungen weiter, die Patientin verstarb nach 19-tägiger Liegezeit am 27.3.68.

Kommentar:

In dieser Gruppe handelt es sich, in weitgehender Übereinstimmung mit der entsprechenden Männergruppe, um toxische Anämien oder um sekundäre Blutungsanämien. In den Fällen Nr. 199 und Nr. 94 ist das familiär gehäufte Auftreten von Tuberculoseerkrankungen auffällig. Allen Fällen gemeinsam ist das Auftreten hoher BSG-Werte als Ausdruck der tuberculösen Aktivität. Besserung der Anämie trat meist ohne spezielle Behandlung bei Besserung der Grundkrankheit ein, wie im Fall 199 beschrieben. Im Fall Nr. 60 ist der letale Ausgang auf die gleichzeitig bestehenden Nierenkomplikationen zurückzuführen.

Wie aus dem vorangegangenen hervorgegangen ist, kann sich eine Anämie auch ohne spezielle Behandlung bessern, wenn eine deutliche Besserung der Lungentuberculose erzielt wird. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, wie viele der anämischen Patienten der einzelnen Tbc-Formen eine spezielle Behandlung erhielten oder nicht und wie viele sich mit oder ohne Behandlung besserten oder im Gegenteil verschlechterten.

Die Ergebnisse sind in den beiden folgenden Tabellen nach Männern und Frauen getrennt aufgeführt, wobei die erste Tabelle die Ergebnisse der behandelten und die zweite Tabelle die der unbehandelten Patienten wiedergibt.

Tabelle I (mit Behandlung)

Tbc-Form	Männer	gebessert	nicht gebessert	Frauen	gebessert	nicht gebessert
1	-	-	-	1	1	-
2	7	7	-	10	8	2
3	1	1	-	-	-	-
4	-	-	-	2	2	-
5	-	-	-	1	1	-
6	1	1	-	1	1	-
7	3	3	-	3	2	1
8	-	-	-	-	-	-
9	10	9	1	4	4	-
10	3	2	1	2	2	-
11	3	1	2	2	2	-
12	2	2	-	2	1	1
13	6	5	1	4	4	-
14	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-
19	7	6	1	1	1	-
20	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-
24	1	1	-	2	1	1
25	-	-	-	-	-	-
Summe	44	38	6	35	29	5

Tabelle II (ohne Behandlung)

Tbc-Form	Männer	gebessert	nicht gebessert	Frauen	gebessert	nicht gebessert
1	1	-	1	2	2	-
2	22	18	4	17	16	1
3	4	4	-	2	2	-
4	10	10	-	2	2	-
5	1	1	-	1	1	-
6	4	4	-	2	2	-
7	14	11	3	6	5	1
8	5	4	1	6	5	1
9	18	17	1	13	10	3
10	10	6	4	2	2	-
11	6	4	2	1	1	-
12	9	6	3	4	4	-
13	14	14	-	4	2	2
14	-	-	-	-	-	-
15	2	1	1	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-
17	1	1	-	-	-	-
18	2	2	-	2	1	1
19	4	4	-	1	1	-
20	-	-	-	1	-	1
21	1	1	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-
23	3	3	-	3	3	-
24	3	2	1	5	5	-
25	1	1	-	-	-	-
Summe	135	114	21	74	64	10

Die Tabellen sind nur der Vollständigkeit halber aufgeführt, allgemeingültige Angaben können wegen der geringen Fallzahl innerhalb der einzelnen Gruppen nur mit Vorbehalt in den Gruppen mit einer Fallzahl über 10 gemacht werden.

Die Frage, ob die Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne Behandlung signifikant sind, kann jedoch durch den Vierfelder-Chiquadrattest beantwortet werden, da die Gesamtgruppenfallzahl bei Männern und Frauen groß genug ist. Die Formel zur Berechnung von χ^2 lautet:

$$\chi^2 = \frac{\left(|a \cdot d - b \cdot c| - \frac{1}{2} \cdot n\right)^2 \cdot n}{(a+b) \cdot (a+c) \cdot (b+c) \cdot (c+d)}$$

Hierbei bedeuten a, b, c, d und n die absoluten Häufigkeiten in den Vierfeldertafeln, die im folgenden, nach Männern und Frauen getrennt, dargestellt sind:

Männer

	Gebessert	N.Gebessert	
ohne Behandl.	114 (a)	21 (b)	135
mit Behandl.	38 (c)	6 (d)	44
Summe	152	27	179

Frauen

	Gebessert	N.Gebessert	
ohne Behandl.	64 (a)	10 (b)	74
mit Behandl.	29 (c)	5 (d)	34
Summe	93	15	108

Bei der Berechnung der χ^2-Werte kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

$$\chi^2 \text{ (Männer)} = 0{,}004$$
$$\chi^2 \text{ (Frauen)} = 0{,}018$$

Diese Zahl ist ein χ^2 mit einem Freiheitsgrad. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % und für einen Freiheitsgrad liegt die χ^2-Signifikanzschwelle bei einem Wert von 3,841. Wie aus den von uns gefundenen Werten zu ersehen ist, liegt keine Signifikanz vor, d.h., es kann aus den vom Autor gemachten Beobachtungen nicht darauf geschlossen werden, ob es besser ist, bei der Anämie bei Tuberkulose eine spezielle Behandlung durchzuführen oder nicht, da durch eine Behandlung mit antianämischen Mitteln keine signifikante Besserung gegenüber Fällen ohne Behandlung mit gleichzeitiger Besserung der Grundkrankheit zu erwarten ist. Die Beantwortung dieser Frage wird zukünftigen Untersuchungen überlassen bleiben müssen.

3. Diskussion der Ergebnisse

Es wurden im Untersuchungszeitraum insgesamt 1465 Krankenblätter durchgearbeitet und in 288 Fällen eine Anämie gefunden, was einem Wert von 19,66 % entspricht.

Es gilt zunächst die Frage zu klären, ob bestimmte Tbc-Gruppen eine größere Anämiehäufigkeit zeigen als andere. Zur Klärung dieser Frage wurde die prozentuale Verteilung aller Patienten auf die Tbc-Formen der prozentualen Verteilung der anämischen Patienten auf die Tbc-Formen gegenübergestellt.

Es stellte sich heraus, daß die Gruppen 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 20, 21 und 23 eine größere Anämiehäufigkeit zeigten, wobei es sich nur bei 4 Gruppen um leichtere Formen bzw. um Erstinfektionen, und bei 8 Gruppen um schwerere Verlaufsformen bzw. um reaktivierte Formen einschließlich der Sepsis tuberculosa, der Meningitis tuberculosa und der Pleuritis tuberculosa exsudativa handelte. Tragen wir der statistischen Forderung nach einer Mindestbesetzungszahl (n) von 10 Fällen (erst bei n = 10 ist ein Ergebnis mathematisch gesichert) Rechnung, dürften wir strenggenommen die Gruppen 5, 15, 20 und 21 nicht bewerten, einfach deshalb, weil sie in Bezug auf die untersuchte Gesamtmenge zu selten vorkommen. Rein rechnerisch haben diese Gruppen gegenüber den anderen jedoch eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine sekundäre Anämie aufzuweisen. Die Auswertung der Streubreite läßt ebenfalls wegen der geringen Fallzahl keine statistischen Rückschlüsse zu. Vernachlässigen wir jedoch die statistische Forderung nach einer Mindestbesetzungszahl und ziehen auch diese Fälle mit zur Beurteilung heran, ergibt sich, auch im Hinblick auf die Begleiterkrankungen, folgendes Bild: Bei den leichteren Tbc-Formen trat signi-

fikant weniger häufig eine Anämie auf als bei den schwereren bzw. reaktivierten Formen.
Es gilt nun weiter zu klären, ob zwischen der Schwere der Erkrankung und der Stärke der Anämie ein Zusammenhang besteht. Aus diesem Grunde wurden für alle Tbc-Gruppen, nach Geschlechtern getrennt, die Hb-Mittelwerte und die Standardabweichungen berechnet. Geht man nun wiederum davon aus, daß nur Gruppen mit einer Mindestbesetzungszahl von n = 10 Fällen herangezogen werden können, um statistische Aussagekraft zu haben, so würden bei den Männern 17 Gruppen und bei den Frauen sogar 23 Gruppen nicht bewertet werden können, wie die Abbildung auf Seite 97 zeigt. Die Arbeit muß sich also darauf beschränken,

1.) die Tbc-Gruppen mit Diagnose Anämie nach Größe der Hb-Mittelwerte zu ordnen und

2.) die Krankheitsfälle mit einem Hb-Wert unter der für die betreffenden Gruppe gefundenen Standardabweichung gesondert zu beschreiben.

Die gefundenen Ergebnisse zeigen folgendes:
Betrachtet man die Tabellen auf Seite 94 und Seite 95, so erkennt man, daß die Tbc-Formen mit den niedrigsten Hb-Werten bei den Männern auch die häufigsten Anämiefälle aufzuweisen haben. Eine Ausnahme bilden die Gruppe 17 (reakt.-cirrh.-cav.), die Gruppe 21 (Meningitis tuberculosa), die Gruppe 5 (in prod. Umwandlung), die Gruppe 1 (exs.-inf.) und die Gruppe 25 (chron. Tuberculose) mit je einem Fall, und die Gruppe 18 (Miliartuberculose) sowie die Gruppe 15 (cirrh.-cav.) mit je 2 Fällen, die jedoch wegen der Besetzungszahl statistisch gesehen nicht ins Gewicht fallen.
Bei den Frauen ergibt sich ein ähnliches Bild. Hier bilden die Gruppe 20 (Sepsis tuberculosa) mit einem Fall und die Gruppen 19 (gemischtf. Tuberculose), 18 (Miliartuberculose), 5 (in prod. Umwandlung) und 3 (exs.-prod.) mit je 2 Fällen die Ausnahmen, die jedoch statistisch gesehen ebenfalls nicht ins Gewicht fallen.

Wie wir sehen, kann die anfänglich gemachte Aussage, daß diejenigen Gruppen mit den niedrigsten Hb-Werten auch die häufigsten Anämiefälle aufzuweisen haben, sowohl bei Männern als auch bei den Frauen unter den gegebenen Vorbehalten im Großen und Ganzen bestätigt werden, obwohl bei beiden Geschlechtern eine unterschiedliche Rangfolge gefunden wurde. Die Ergebnisse stimmen mit den in der Literatur gefundenen Angaben anderer Autoren überein. EIZUKA stellte im Jahre 1961 bei seinen Untersuchungen an 168 Patienten fest, daß sich "Anämie und Serumeisenspiegel proportional zur Schwere der Erkrankung verändern", das "Serumeisen bei Eintreten von Komplikationen abnimmt" und bei leichten Fällen "die Eisenresorptionskurve genauso hoch ist wie bei Gesunden, während in fortgeschrittenen Fällen die Eisenresorptionskurve deutlich abfällt". TANI beschreibt in seinen Arbeiten zwischen 1965 und 1970 unter Berufung auf gleichartige Feststellungen von HEILMEYER und WÖHLER, daß "die Lungentuberkulose, außer bei leichten Fällen, eine Begleitanämie bewirkt". Er schuldigt jedoch die Tuberkulose nicht allein als Ursache der Anämie an, sondern macht für die Stärke einer Anämie noch begleitende Erkrankungen verantwortlich:

1.) Nichttuberculöse Infektionen

2.) Maligne Tumoren

3.) Chronisch renale Insuffizienz

4.) Eine zusätzlich auftretende extrapulmonale Tbc.

Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer Anämie bei Tuberkulose finden sich im Untersuchungszeitraum in der Literatur nur drei quantitative Angaben:

1.) Bei LINE, SEITANIDIS, MORGAN und HOFFBRAND 21 %

2.) Bei WHITFIELD 36 %

3.) Bei GLASSER, WALKER und HERION 63 %.

Hierzu muß gesagt werden, daß es sich bei den von den Autoren untersuchten Patientenkollektiven nur um Gruppen

zwischen 33 und 68 Patienten handelte. Setzt man voraus, daß die Ergebnisse mit steigender Zahl untersuchter Fälle einen immer genaueren Wert ergeben, dürfte der in dieser Arbeit bei der großen Fallzahl gefundene Durchschnittswert von 19,66 %, verglichen mit den Prozentzahlen der Literaturangaben, wohl am ehesten der genaueste sein.

Über die letzte Frage, wieviele der anämischen Patienten der einzelnen Tbc-Formen eine spezielle Therapie erhielten oder nicht und wieviele sich mit oder ohne Therapie besserten oder im Gegenteil verschlechterten, geben die Tabellen auf den Seiten 116 und 117 einen Überblick. Es sei noch einmal ausdrücklich darauf hingewiesen, daß allgemeingültige Aussagen wegen der geringen Fallzahl innerhalb der einzelnen Gruppen nur mit großen Vorbehalten gemacht werden können. Wie jedoch unter anderem aus den Fallbeschreibungen hervorgeht, kann man in weitgehender Übereinstimmung mit allen in der Literatur gefundenen Ergebnissen ganz allgemein sagen, daß die leichteren Tbc-Formen auf eine Behandlung gut ansprachen. Erstaunlicherweise lag die Besserungsrate der unbehandelten Fälle, die mit einer deutlichen Besserung der Grundkrankheit einhergingen, um ein Vielfaches höher. Im Prinzip zeigten die schweren Verlaufsformen ein ähnliches Bild, jedoch ist hier die Zahl der letal ausgegangenen Fälle deutlich erhöht, wenn zusätzlich schwere Begleiterkrankungen auftraten oder die Grunderkrankung nicht signifikant gebessert werden konnte.
Zur Dokumentation dieser Aussagen wurde zusätzlich ein χ^2-Test durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit spezieller Anämiebehandlung und den unbehandelten Gruppen gab.

IX. Zusammenfassung

In der Einführung wird die Aufgabe der Arbeit umrissen und ein geschichtlicher Rückblick über das erste Auftreten einer Anämie sowie deren Therapie gegeben.
Das zweite Kapitel zeigt in kurzer Form einen Überblick über die Blutzusammensetzung und die für das Verständnis der Arbeit notwendige Nomenclatur. Ferner wird ein Überblick über Blutbildungsfaktoren und -regulationen, über die Hämoglobinsynthese und den Hämoglobinabbau gegeben.
Im Kapitel "Blutparameter" werden die gebräuchlichen Meßgrößen definiert und die Normalwerte sowie die im Untersuchungszeitraum benutzten Hämoglobinbestimmungsmethoden näher erläutert. Es folgt eine Bestimmung des Anämiebegriffs, wobei erstmalig auf die Ursachen einer Anämie bei Tuberkulose eingegangen wird.
Es handelt sich bei dieser besonderen Anämieform um Eisenmangelanämien, toxische Infektanämien und hämolytische Anämien. Die zentrale Stellung des Eisens wird im Verlauf der Arbeit von den verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt. Über die Ursachen einer Eisenmangelanämie gibt in diesem Kapitel erstmals WALLER einen Überblick. Nach BOTHWELL und FINCH durchläuft sie verschiedene Stadien von der anfänglichen normochromen bis zur hypochromen Anämie bei Infekten und Tumorleiden. Kennzeichnend ist ein normaler Zellgehalt im Mark mit Linksverschiebung von Erythropoese und Granulopoese und Vermehrung der Plasmazellen. Das Plasmaeisen ist deutlich erniedrigt, während die Eisenbindungskapazität ansteigen kann. Die hypochrome Anämie kann von den Folsäuremangelanämien durch die unterschiedliche Hb-Beladung der Erythrocyten und den typischen Sternalbefund abgegrenzt werden. Von den hämolytischen Anämien unterscheiden sie sich durch eine erhöhte Retikulocytenzahl und Vermehrung von indirektem Bilirubin und Eisen im Serum. Eine diagnostische Abgrenzung wird erstmals mit dem ^{59}Fe-Resorptions-Gesamtkörperretentionstest nach HEINRICH, TAMBURINO, COLOM-

BRITA und PUGLISI möglich. In der Gruppe der hypochromen Anämien selbst sind die Eisenmangelanämien von den echten sideroachrestischen Anämien durch die Hämoglobinelektrophorese abgrenzbar.
Das Kapitel IV zeigt die Einteilung der Anämien nach HEILMEYER, die für den Untersuchungszeitraum maßgebend ist.
Im Kapitel V wird gezeigt, daß bei jedem chronischen Infekt sowie bei Systemerkrankungen Eisen vermehrt ins RES abwandert und durch diese Blockierung für die übrigen Gewebe ein echter Eisenmangel entsteht, der durch eine vermehrte intestinale Eisenabsorption ausgeglichen wird. Durch die Entgiftungsfunktion des Hämosiderins erscheint die Eisenansammlung im RES als eine im Dienste der Infektabwehr stehende sinnvolle Reaktion des Organismus. Um den Eisenmangel auszugleichen, wird der Eisenumsatz gesteigert. Durch toxische Schädigung sowohl des Knochenmarks als auch der Erythrocyten kommt es trotz ausreichender Versorgung des Knochenmarks zur Anämie. KEIDERLING, DISCHLER, WAGNER und LORENZ führten 1964 Untersuchungen über die Absorption eines Testtrunks mit Ferrum reductum, Ascorbinsäure und Eisenzitrat an Probanden mit chronischen Infekten und Lungen-Tbc durch, wobei sich als Resultat herausstellte, daß leichte Infekte weniger als schwere und Eisenmangelanämien weit mehr als schwerste Infekte absorbierten. SIMON machte bereits 1962 die gleichen Beobachtungen, wobei er eine Entgleisung des Eisenstoffwechsels annahm. Er beschreibt erstmals, daß Eisengabe diese Anämien nicht besserte, wohl aber Kupfer und Kobalt. HEILMEYER beschreibt 1965 zusätzlich, daß die Lebensdauer der Erythrocyten verkürzt und die Erythrocytenbildung im Knochenmark herabgesetzt ist. Die Eisenbindungskapazität im Plasma ist beim reinen Eisenmangel stark erhöht, bei der Infektanämie infolge verminderter Bildung des Transferrin in der Leber und gesteigerten Abbaus deutlich herabgesetzt. DAHL beobachtete bei Personen mit aktiver Tuberkulose vor Verabreichung einer Chemotherapie eine eisenresistente Anämie, deren Schweregrad in Beziehung zur Ausbreitung der Infektion

stand. HEILMEYER und WÖHLER bestätigen diese Ergebnisse, sie beschreiben eine Fixierung des Eisens im gesamten RES, die solange andauert, bis die Entzündung überwunden ist. Dem gespeicherten Eisen schreiben sie eine unspezifische Entgiftungsfunktion gegenüber Bakterien- und Gewebetoxinen zu. GANZONI und FORRER bestätigen in neuerer Zeit die selektive Schutzfunktion des Eisens gegen Infekte. Kommt es gleichzeitig mit der Anämie zu einem Vitaminmangel, ganz besonders einem Mangel an Vitamin C, so beobachtet man, wie es BÖHM beschreibt, eine Blockierung des Eisens im RES infolge der gestörten Reduktionsfunktion der Ascorbinsäure. Diese Beobachtung führte zur Entwicklung der ersten Eisen/Ascorbinsäurepräparate. Neuere Untersuchungen von BÖHM und BEGEMANN zeigen, wie auch aus unserer Kasuistik ersichtlich, daß sich die Hämoglobinwerte nach Abheilung des Infektes spontan und ohne jede Therapie normalisieren. Nur wenn gleichzeitig ein manifester Eisenmangel besteht, ist die Behandlung mit Eisenpräparaten aussichtsreich und indiziert. Empfohlen wird die Applikation von Kobalt, da dieses die Bremswirkung des Infektes auf die Erythropoese durchbrechen kann.

Im Kapitel "Anämie bei Tuberkulose" wird die Vielschichtigkeit der sekundären Begleitanämie, bei der es sich um eine hypochrome, eine Infektanämie und um eine (autoimmun-) hämolytische Anämie handeln kann, offenbar. Auch hier wird der therapeutische Effekt von Kobalt-Eisenpräparaten durch Untersuchungen von DOBROWOLSKI und SIMON hervorgehoben. Zur Differenzierung, ob eine vorbestehende Anämie für eine Reaktivierung der Tbc angeschuldigt werden kann, oder ob beide Krankheitsgeschehen unabhängig voneinander gleichzeitig auftreten, benutzt TANI als Parameter das Serumeisen, die totale Eisenbindungskapazität und den Grad der Erkrankung. BÖHM sieht als wichtigstes Symptom der Infektanämie eine Erhöhung des Serumkupferspiegels. Die Anämie bei Tuberkulose wird von ihm als Mischform zwischen dem durch einen chronischen Blutverlust (z.B. Hämoptoe) ausgelösten Eisenmangel und der entzündungsbedingten Blockierung des

Eisens im RES angesehen. Therapeutisch kommt dem Kobalt nach Meinung aller Autoren eine besondere Stellung zu. BRITTINGER - zitiert bei DOBROWOLSKI - wies eine Bremswirkung des Kobalt auf das RES sowie eine Stimulierung auf die Produktion von Erythropoietin in der Niere nach, zusätzliche Verabreichung von Vitamin C konnte diesen Effekt jedoch annulieren. Eine Kobaltanwendung ist nach SIMON überall dort sinnvoll, wo eine Beschleunigung und Intensivierung der therapeutischen Eisenwirkung erwünscht ist.
im Kapitel "Eisenbindungskapazität bei Lungentuberkulose" wird noch einmal auf die Möglichkeit der Unterscheidung einer Infektanämie von einer reinen Eisenmangelanämie durch die Bestimmung der EBK hingewiesen, da diese bei der Eisenmangelanämie stets erhöht und bei der Infektanämie erniedrigt ist, wobei die Erniedrigung proportional zur Schwere der Erkrankung verläuft.
Bei der Abhandlung über die Rolle der Folsäure und des Vitamin B_{12} bei Tuberkulose wird deutlich, daß es praktisch nur zum Auftreten einer perniciösen Anämie kommen kann, wenn zusätzliche Begleiterkrankungen (z.B. Bilroth-II-Op., Magen-Darm-Erkrankungen etc.) vorliegen. Diese Anämie spricht auf Gabe von Vitamin B_{12} und Folsäure gut an.
Die Anämien, die durch Chemotherapie der Tuberkulose hervorgerufen werden, gehören nach Untersuchungen von CARSTAIRS und Mitarbeiter in die Gruppe der hämolytischen (immunhämolytischen bzw. allergischen) Anämien. Sie beruhen auf einer Sensibilisierung gegenüber bestimmten Medikamenten, wobei das Arzneimittel als Halbantigen wirkt, das erst nach Verbindung mit einem Eiweißkörper zum Vollantigen wird. Dieser Komplex wird dann an die rote Zelle fixiert. Eine Reihe von chemischen Verbindungen ruft ebenfalls Hämsynthesestörungen hervor, wie KOHN und Mitarbeiter bewiesen. WHITFIELD beobachtete in neuerer Zeit ebenfalls das Auftreten hämolytischer Anämien unter der Behandlung mit Aminosalicylsäure und Streptomycin. Er postulierte, genau wie GLASSER, WALKER und HERION, Zusammenhänge zwischen Bluterkrankungen und Tuberkulose, wobei die Autoren herausfanden, daß im

Gefolge einer Tuberkulose immer eine Leukocytose, eine Monocytose und eine Anämie auftraten und nach tuberculostatischer Therapie verschwanden. Auffälligerweise lag die Mortalität bei Patienten mit Tuberkulose und leukämischen Blutbildern oder einer Pancytopenie, die nur mit Tuberculostatica behandelt wurden, bei fast 100 %. Die zugrundeliegende Bluterkrankung würde von den Autoren für die äußerst ungünstige Prognose verantwortlich gemacht. In der neueren Literatur finden sich bei Böhm wiederum Angaben über arzneimittelinduzierte Anämien. MUELLER-ECKHARDT, KRETSCHMER und COBURG wiesen erstmals PAS-allergische Antikörper nach, unter der Behandlung mit PAS traten hämolytische Anämien auf.

Im Kapitel über die Therapie der Anämien bei Tuberkulose werden die unterschiedlichen Ansichten der einzelnen Autoren dargelegt. Die Therapievorschläge reichen von der Applikation organischer Eisenkomplexe und anorganischer Eisen(II)-Salze bis zur Verordnung von Aquocobalamin und ascorbinsaurem Eisen im Überschuß mit Vitamin C. Eine grundsätzliche Einigkeit über die beste Therapieform gibt es bei den zitierten Autoren nicht, außer in der Frage der Behandlung einer immunhämolytischen Anämie mit Prednison. Bei der Behandlung der Infektanämie halten manche Autoren (z.B. HEILMEYER) nur die Verordnung von Bluttransfusionen für sinnvoll, andere Autoren (z.B. HEINRICH) die orale Anwendung von Eisenkombinationspräparaten.

Im Rahmen der Kasuistik wurden 1465 Krankenblätter von Tuberkulosekranken durchgearbeitet, die in den Jahren 1961 - 1970 in der Bonner Universitätsklinik stationär aufgenommen worden waren. Innerhalb dieses Krankengutes wurden 288 Anämiefälle gefunden. Es wurde zunächst versucht, zu klären, ob bestimmte Tbc-Gruppen eine größere Anämiehäufigkeit zeigen als andere und ob zwischen der Schwere der Erkrankung und der Stärke der Anämie ein Zusammenhang bestand. Es stellte sich heraus, daß diejenigen Gruppen mit den niedrigsten Hb-Werten auch die häufigsten Anämiefälle aufzuweisen hatten. Die Ergebnisse stimmten mit den in der Literatur gefundenen Angaben anderer

Autoren überein. Bei der Untersuchung der Frage, ob eine Besserung der Anämie nur durch eine spezielle Therapie oder auch durch eine Besserung der Grundkrankheit bewirkt werden kann, konnte in weitgehender Übereinstimmung mit allen in der Literatur gefundenen Ergebnissen mit gewissen Vorbehalten gesagt werden, daß die leichten Tbc-Formen einer speziellen Behandlung gut zugänglich waren, obwohl die Besserungsrate bei unbehandelten Fällen mit deutlicher Besserung der Grundkrankheit um ein Vielfaches höher lag. Bei den schweren Verlaufsformen war nur eine Besserung der Anämie zu erwarten, wenn sich die Grundkrankheit und die eventuell bestehenden Begleiterkrankungen signifikant besserten. Durch einen χ^2-Test konnten die gemachten Angaben bestätigt werden.
In der Diskussion werden die angewandten statistischen Methoden kritisch ausgewertet und die Ergebnisse literarisch eingeordnet.

X. Literaturverzeichnis

BAINTON, D.F. and C.A. FINCH
The diagnosis of iron deficiency anemia.
Amer. J. Med. 37, 62 (1964)

BEGEMANN, H.
Klinische Hämatologie
Thieme Verlag, Stuttgart 1970

BEGEMANN, H.
Klinische Hämatologie
2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart 1975

BEGEMANN, H. und H.-G. HARWERTH
Praktische Hämatologie
4. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart 1969

BEGEMANN, H., L. HEILMEYER und H.G. LASCH
Blut und Blutkrankheiten
In: Innere Medizin, Bd. I, 3. Aufl.,
Springer Verlag 1971

BLANCO-BLASCO, T.I.
Hemoglobina activa e inactiva en tuberculosis pulmonar.
(Cát. Farmacol., Fac. Farm., Lima, Perú). Sem. méd.
(B. Aires) 123, 951-959 (1963)

BLEIFELD, W. and G. GEHRMANN
Imperfect absorption of viramin B_{12} during treatment
with PAS.
German Med. Monthly 11, 12 (1966)

BÖHM, C.
Zur Erkennung, Differentialdiagnose und Therapie von Anämien in der Praxis.
Med. Welt, 23, Heft 17, 627-634 (1972)

BOTHWELL, T.H. and C.A. FINCH
Iron metabolism.
Little & Brown, Boston 1962

BOUSSER, J. et C. GUIBÉ
Tuberculose et hémopathies.
Revue générale, 2547-2553 (1961)

BRENDSTRUP, P.
Acta med. Scand. 145, 315 (1953)
Zitiert bei MUKERJI

BRISEN, H. and L. HALBERG
Iron absorption studies.
Acta med. Scand. Suppl. 376 (1962)

BRITTINGER, G.
Dtsch. med. Wschr. 85, 1346 (1960)
Zitiert bei DOBROWOLSKI und SIMON

BROWN, A. and A.L. GOODALL
Normal variations in blood haemoglobin concentration.
J. Physiol. (Lond.) 104, 404 (1946)

CARSTAIRS, K.
Drug-induced immune haemolysis.
Proc. roy. Soc. Med. 61, 1309 (1968)

CARTWRIGHT, G.E. and G.R. LEE
The anemia of chronic disorders.
Brit. J. Heamat. 21, 147 (1971)

CARTWRIGHT, G.E. and M.M. WINTROBE
Jour. Clin. Invest. 30, 161 (1951)
Zitiert bei MUKERJI

CATTANO, C., V. FANTOLI and L. BELASIO
Ann. Ist. Forlanini, 19, 332
(Quoted from Except. Med. Chest diseases, 14, 191, 1962)
Zitiert bei MUKERJI

DAHL, S.
Infektionsanämie bei tuberkulösen Kaninchen und durch Tuberkulininjektionen hervorgerufene Anämie.
(Zentrallazar., Halmstad, Schweden)
Z. Tuberk. 126, 87-91 (1967)

DAUSSET, J. and L. CONTU
Drug-induced hemolysis.
Ann. Rev. Med. 18, 55 (1967)

DOBROWOLSKI, L.A.
Neue Behandlungsmöglichkeiten von Blutung und Anämie als Komplikationen von Lungenkrankheiten.
(Lungenkrankenhaus Turczynek/Polen)
Beiträge zur Klinik der Tuberculose, 125, 65-73 (1962)

EIZUKA, M.
Studies on the anemia of tuberculosis.
(From the Medical Clinic of Prof. T. Nakamura, Tohoku University School of Medicine, Sendai)
Tohoku Ig. Z. 64, 491-502 (1961)

FINCH, C.A.
Physiopathologic mechanisms of iron excretion.
In: Iron metabolism, hrsg. von F. Gross,
Springer Verlag, Berlin 1964

FREDERICK, A., KLIPSTEIN, G. FREDERICK, BERLINGER and L. J. REED
Folate deficiency associated with drug therapy for tuberculosis.
Blood, Vol. 29, No. 5, 697-712 (1967)

FRICK, P.G.
Medikamentös bedingte hämolytische Anämien.
Schweiz. med. Wschr. 94, 531 (1964)

FRICK, P.G.
Anämien bei Eisen- und Vitaminmangel.
Schweiz. med. Wschr. 94, 1726 (1964)

FRICK, P.G.
Eisenstoffwechsel und Anämien.
Schweiz. med. Wschr. 96, 1244 (1966)

FRICK, P.G.
Morphologie, Physiologie und Biochemie der Erythrocyten- und Hämoglobinbildung.
In: W. Siegenthaler, Klin. Pathophysiologie, III. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart 1976

GANZONI, A.M.
Eisendextran intravenös: therapeutische und experimentelle Möglichkeiten.
Schweiz. med. Wschr. 100, 301 (1970)

GANZONI, A.M.
Die Resorption von Eisen.
Schweiz. med. Wschr. 101, 1569 (1971)

GANZONI, A.M. und P. FORRER
Infekt und Eisen.
Schweiz. med. Wschr. 102, Nr. 45, 1642-1646 (1972)

GEHRMANN, G.
Hämolyse und hämolytische Anämien.
Thieme Verlag, Stuttgart 1969

GLASSER, R.M., R.I. WALKER and J.C. HERION
The significance of hematologic abnormalities in patients with tuberculosis.
Arch. Intern. Med. 125, 4, 691-695 (1970)

GRABAR, P.
Immunoelektrophoretische Analyse.
Elsevier, Amsterdam 1964

GRABAR, P. et C.A. WILLIAMS
Méthode permettant l'étude conjugée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines; application au sérum sanguin.
Biochim. biophys. Acta (Amst.), 10, 193 (1953)

GREUEL, H.
Ein Beitrag zur Kobaltbehandlung der Tuberkulose.
Med. Klinik, 49. Jg., Nr. 32, 1258-1261 (1954)

GUPTA, S.K., S. KUMAR and V.S. MANGLIK
Iron metabolism in infection.
Thesis, M.D. (Path.), K.G. Medical College, Lucknow 1958
Zitiert bei MUKERJI

HAUSMANN, K. und R. KUSE
Eisenresorption bei Blutkrankheiten.
Klinische Interpretation der mit dem Gesamtkörper-detektor erzielten Ergebnisse.
12. Tagg. Dtsch. Ges. Hämatol., Berlin, 17.-19.X.1966

HAUSMANN, K., R. KUSE, K.H. MEINECKE, H. BARTELS und H.C. HEINRICH
Diagnostische Kriterien des prälatenten, latenten und manifesten Eisenmangels.
Klin. Wschr. 49, 1164 (1971)

HEILMEYER, L.
Altes und Neues vom Eisenstoffwechsel.
Münchener Medizinische Wschr., 107. Jg., Heft 17, 805-815 (1965)

HEILMEYER, L.
Therapiepläne bei Anämien.
Ärztl. Fortbildung 18, 6-8 (1968)

HEILMEYER, L.
Grundzüge des Hämoglobinstoffwechsels.
In: Handbuch der Inneren Medizin, 5. Aufl., Bd. II/1, hrsg. von L. Heilmeyer und H. Begemann, Springer Verlag, Berlin 1968

HEILMEYER, L.
Die sideroachrestischen Anämien.
In: Handbuch der gesamten Hämatologie, Bd. III/2, hrsg. von L. Heilmeyer und A. Hittmair, Urban & Schwarzenberg, München 1969

HEILMEYER, L.
Die Eisenmangelanämie.
In: Handbuch der Inneren Medizin, 5. Aufl., Bd. II/2, hrsg. von L. Heilmeyer und H. Begemann, Springer Verlag, Berlin 1969

HEILMEYER, L.
Die Hypochromanämien.
In: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. II/2, hrsg. von H. Schwiegk, Springer Verlag, Berlin 1970

HEILMEYER, L., W. KEIDERLING und F. WÖHLER
Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Entgiftungsfunktion des Speichereisens.
Dtsch. med. Wschr. 83, 1965 (1958)

HEILMEYER, L. und K. PLÖTNER
Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit.
Fischer Verlag, Jena 1937

HEILMEYER, L. und K. PLÖTNER
Eisenmangelzustände und ihre Behandlung.
Klin. Wschr. 14, 1669 (1936)

HEILMEYER, L. und F. WÖHLER
Über die Entgiftungsfunktion des Speichereisens.
Klin. Wschr. 37, 785 (1959)

HEILMEYER, L. und F. WÖHLER
Über die Entgiftungsfunktion des Speichereisens.
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Entgiftung von Tetanustoxin durch Hämosiderin und reduzierende Substanzen.
II. Mitteilung. Klin. Wschr. 39, 563 (1961)

HEILMEYER, L. und F. WÖHLER
Die Speicherung von Eisen im Entzündungsgebiet.
Dtsch. med. Wschr. 86, 1581 (1961)

HEINIVAARA, O. and I.P. PALVA
Megaloblastic anemia induced by PAS.
Duodecim 79, 945 (1963)

HEINIVAARA, O. and I.P. PALVA
Malabsorption and deficiency of vitamin B_{12} caused by treatment with paraaminosalicylic acid.
Acta Med. Scand. 177, 337 (1965)

HEINIVAARA, O. and I.P. PALVA
Malabsorption and deficiency of vitamin B_{12} during treatment with paraaminosalicylic acid.
A preliminary report.
Acta med. Scand. 175, 469 (1964)

HEINIVAARA, O., I.P. PALVA, M. SIURALA and R. PELKONEN
Selectivity of the PAS-induced malabsorption of vitamin B_{12}.
Ann. Med. Int. Fenniae. 53, 75 (1964)

HEINRICH, H.C.
Bestimmung und Normalbereich der intestinalen Eisenresorption beim Menschen bei Verwendung des ^{59}Fe-Resorptions-Gesamtkörperretentionstestes.
12. Tagg. Dtsch. Ges. Haematol., Berlin 1966

HEINRICH, H.C.
Die experimentellen Grundlagen einer hochdosierten oralen Vitamin-B_{12}-Therapie beim Menschen.
Ergebnisse Innere Med. und Kinderheilkunde, (N.F.), Bd. 25, 1-24 (1967)

HEINRICH, H.C.
Die Gesamtkörper-Radioaktivitätsmessung in medizinischer Forschung und klinischer Diagnostik.
Therapiewoche, Heft 51, 2099-2121 (1967)

HEINRICH, H.C.
Nuklearmedizinische Untersuchungen des Vitamin-B_{12}-Stoffwechsels und des Eisenhaushaltes.
In: Aktuelle Gastroenterologie,
hrsg. von H. Bartelheimer und N. Heisig,
Thieme Verlag, Stuttgart 1968

HEINRICH, H.C. und H. BARTELS
Bestimmungsmethoden und Normalbereiche der intestinalen Eisenresorption beim Menschen. Eine kritische Übersicht.
Klin. Wschr. 45, 553 (1967)

HEINRICH, H.C. und E. WOLFSTELLER
Hochdosierte orale Vitamin-B_{12}-Therapie;
experimentelle Grundlagen und praktische Durchführung.
Med. Klinik 61, 756 (1966)

HORNBOSTEL, H., W. KAUFMANN und W. SIEGENTHALER
Innere Medizin in Praxis und Klinik
Bd. III, Thieme Verlag, Stuttgart 1977

KAKU, T., A. CHIDA, K. NAGAOKA, Y. TAKEYA, K. NAKAMURA, T. KUMAGAI, Y. MINOHARA. H. TOYOHARA, J. SEGAWA, H. TANAKA, N. NOBUHARA, S. KUSUNOKI, H. OGUSHI and T. ICHIMARU
On the effekt of Fe-glucronate for the anemia in tuberculosis.
Med. Therapie (Iryō), Bd. 17, Nr. 7, 15-22 (1963)

KEIDERLING, W., W. DISCHLER, H. WAGNER und O. LORENZ
die Eisenabsorption beim Infekt.
Dtsch. med. Wschr., 89. Jg., Nr. 15, 719-722 (1964)

KOHN, R., L. HEILMEYER and R. CLOTTEN
Pyridoxine-responsive siderochrestic anemia in the course of isoniacid treatment.
German Med. Monthly 8, 103 (1963)

LAURELL, C.B.
Acta Physiol. Scand. 14., 46 (1947)
Zitiert bei MUKERJI

LIAUDET, J., J. TAYOT, J. CRAMER et G. SAVIGNY
A propos d'une observation d'anémie avec myéloblastose partielle associée à une tuberculose pulmonaire et hématologique.
Annales d'Anatomie pathologique, Paris, tome 16, No. 1, 93-100 (1971)

LINE, D.H., B. SEITANIDIS, J.O. MORGAN and A.V. HOFFBRAND
The effects of chemotherapy on rion, folate and vitamin B_{12} metabolism in tuberculosis.
Quarterly Journal of Medicine, New Series, XL, No. 159, 331-340 (1970)

Mc CURDY, P.R. and R.F. DONOHOE
Pyridoxine-responsive anemia conditioned by isonicotinic acid hydrazide.
Blood, 27, 352 (1966)

Mc CURDY, P.R., R.F. DONOHOE and M. Mc GOVERN
Reversible sideroblastic anemia caused by pyrazinoic acid (pyrazinamide).
Ann. Intern. Med., 64, 1280 (1966)

MOE, P.J.
Normal red blood picture during the first three years of life.
Acta paediat. Scand. 54, 69 (1965)

MOORE, C.V. und E.B. BROWN
Der Eisenstoffwechsel.
Documenta Geigy, Acta clin. (Geigy) 7, Geigy, Basel 1967

MUELLER-ECKHARDT, Ch., V. KRETSCHMER und K.-H. COBURG
Allergische, immunhämolytische Anämie durch para-Aminosalicylsäure (PAS).
Dtsch. Med. Wschr. 97.Jg., Nr. 7, 234-241 (1972)

MUKERJI, P.K., B.K. KHANNA and J.B.L. MATHUR
A study of iron-binding capacity of serum in pulmonary tuberculosis.
The indian journal of chest diseases, Vol. IX, No. 1, 148-151 (1967)

NAEGELI, O.
Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
5. Aufl., Springer Verlag, Berlin 1931
Zitiert bei HEILMEYER

RAGEN, P.A., L. WALKER, G.D. SHARLING and R.P. PILLOW
The gastrointestinal absorption of oral iron-dextran and ferrous sulfate.
Am. J. Med. Sci., 242, 454 (1961)

REDLEAF, P.D.
Pyridoxin-responsive anemia in a patient receiving isoniazid.
Dis. Chest 42, 222 (1962)

REYNAFARJE, C., R. LOZANO and J. VALDIVIESO
The polycythemia of high altitudes:
Iron metabolism and related aspects.
Blood 14, 433 (1959);
J. Lab. clin. Med. 57, 848 (1961)

ROBERTS, P.C., A.V. HOFFBRAND and D.L. MOLLIN
Iron and folate metabolism in tuberculosis.
(Dept. Haematol., West Middlesex Hosp., Isleworth and Dept. Haematol., Postgrad. Med. School, London).
Brit. med. J. II, 198-202 (1966)

SAPOZHNIKOVA, L.S.
Résistance et perméabilité des capillaires sanguins lors de la tuberculose pulmonaire.
Probl. Tuberk. (Moskau) 43, Nr. 7, 45-50 (1965)

SIEGENTHALER, W.
Klin. Pathophysiologie
Thieme Verlag, Stuttgart 1970

SIEGENTHALER, W.
Klinische Pathophysiologie
III. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart 1976

SIKORA-RÓŻYŃSKA, M
Certain elements of the peripheral blood and bone marrow in tuberculous patients treated for the first time with chemotherapy.
Gruźlica Choroby Pluc 36, 631-639 (1968)

SIMON, K.H.
Pathologie und Praxis des Eisenhaushaltes.
Med. Mschr., Heft 8, 16. Jg., 511-521 (1962)

STIEGLITZ, R. und W. WERNER
Zur Diagnostik der Miliartuberkulose bei hämatologischen Erkrankungen mittels Knochenmarkbiopsie.
Dtsch. Gesundheitswesen 27, 13-15 (1972)

TAMBURINO, G., G. COLOMBRITA e A. PUGLISI
Contributo allo studio dei complessi organici di ferro. L'assorbimento del ^{59}Fe-idrossi-polimaltosato nella condizione normale e nell'anemia da carenza di ferro.
Therapeutikon 6, 474-479 (1963)

TANI, P.
Serum iron, copper, iron-binding capacity and marrow hemosiderin in pulmonary tuberculosis.
Ann. med. int. Fenniae, 54, Suppl. 44 (1965)

TANI, P.
Infectious anemia caused by pulmonary tuberculosis.
(Dept. pulmon. Dis., Univ. Ctr. Hosp., Helsinki).
24. Scand. Congr. Pulmon. Dis., Bergen, 1.-4.VI.1968.
Scand. J. resp. Dis., Suppl. 72, 84-92 (1970)

TURNBULL, A., F. CLETON and C.A. FINCH
Iron absorption. IV. The absorption of haemoglobin iron.
J. Clin. Invest., 41, 1897 (1962)

VERWILGHEN, R., G. REYBROUCK, L. CALLENS and
J. COSEMANS
Antituberculous drugs and sideroblastic anemia.
Brit. J. Haemat. 11, 92 (1965)

WALLER, H.D.
Hypochrome Anämien (Eisenmangelanämien).
In: H. Hornbostel, W. Kaufmann und W. Siegenthaler,
Innere Medizin in Praxis und Klinik, 2. Aufl., Bd. III,
Thieme Verlag, Stuttgart 1977

WALLER, H.D. und G.W. LÖHR
Enzymopenische hämolytische Anämien.
Internist (Berl.) 7, 295 (1966)

WEAVER, L.C., R.W. GARDIER, V.B. ROBINSON and
C.A. BUNDE
Comparative toxicology of iron compounds.
Am. J. Med. Sci. 241, 296 (1961)

WEISSBECKER, L.
Kobalt als Spurenelement und Pharmakon
Dtsch. med. Wschr., 75, 116 (1950)

WHITFIELD, C.L.
Hematologic abnormalities in tuberculous patients.
Arch. Intern. Med., Vol. 126, 698 (1970)

WINTROBE, M.M.
Clinical Hematology.
5. Aufl., Lea and Febiger, Philadelphia 1961

Herrn Prof. Dr. H. K. Schwabe danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die von ihm erhaltenen Anregungen.
Herrn Prof. Dr. G. Veltman danke ich für die Übernahme des Koreferates.

XI. Lebenslauf

Am 29. April 1947 wurde ich als erster Sohn des Technikers Ernst Eckhardt und seiner Ehefrau Anna Barbara, geb. Becker, in Euskirchen geboren.

Von April 1953 - April 1957 besuchte ich die evangelische Volksschule in Euskirchen. Von 1957 - 1966 besuchte ich das Städt. Emil-Fischer-Gymnasium in Euskirchen. Nach bestandener Eignungsprüfung im März 1966 leistete ich einen zweijährigen freiwilligen Wehrdienst bis 1968 bei der Bundeswehr ab. Nach einjähriger Wartezeit begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin im Sommersemester 1969, wo ich am 16.3.1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 1.9.1971 die ärztliche Vorprüfung bestand. Von Berlin wechselte ich für 1 Semester zur Ruhr-Universität Bochum und setzte mein Studium vom Sommersemester 1972 bis zum Wintersemester 1974/75 an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn fort, wo ich am 17.1.1975 mein Staatsexamen ablegte. Vom 1.2.1975 bis zum 1.2.1976 leistete ich meine Medizinalassistentenzeit in der Chirurgischen und Internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Mechernich ab. Am 25.2.1976 erhielt ich die ärztliche Approbation. Seit dem 1.2.1976 bin ich als Assistenzarzt an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Kreiskrankenhauses Mechernich beschäftigt und erhielt nach Ableistung meiner Facharztausbildung am 16.4.1980 nach bestandener Prüfung vor dem Prüfungsausschuß der Ärztekammer Nordrhein in Düsseldorf die Anerkennung als Arzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe.